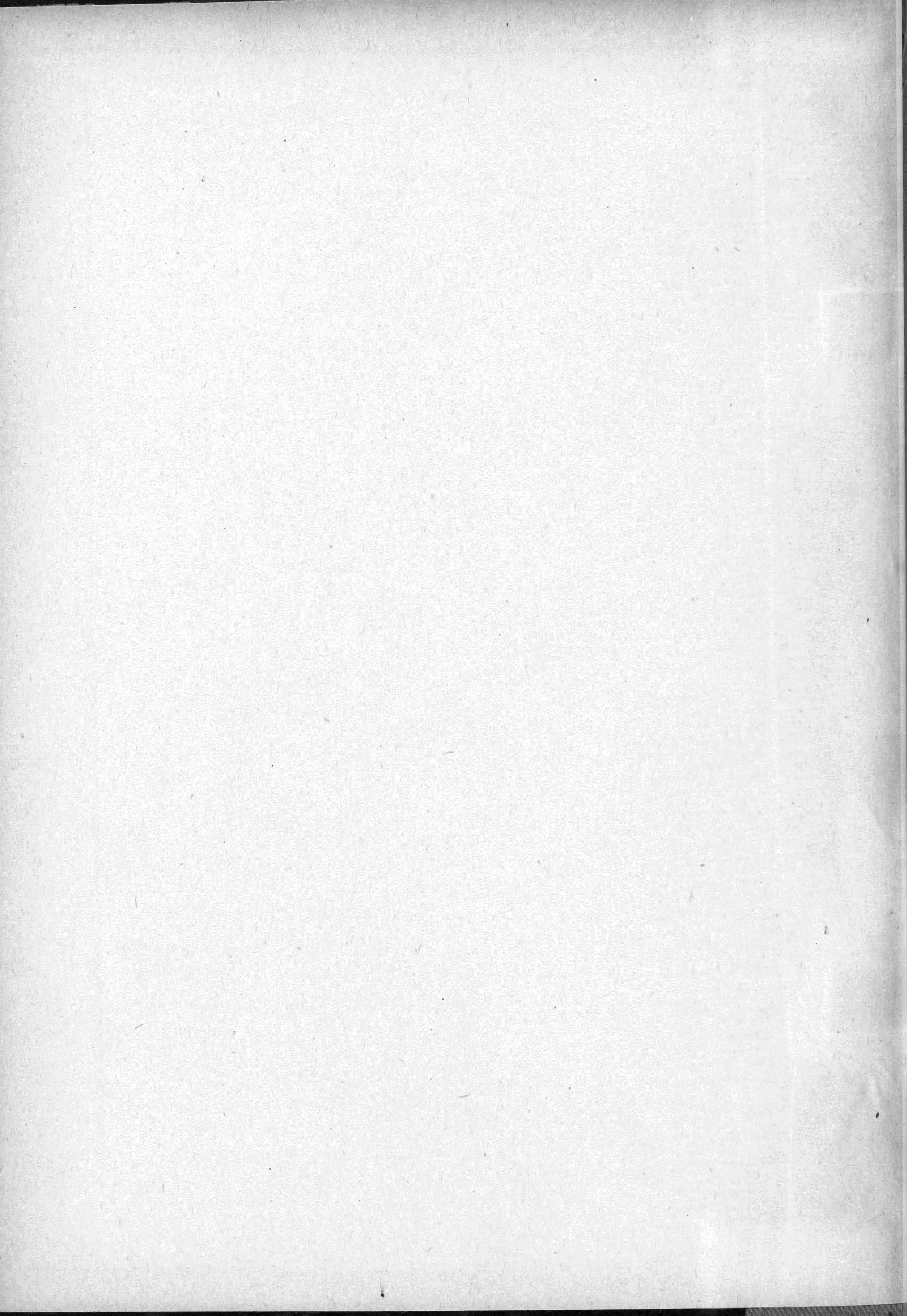


IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

Diretta dal Prof. VITTORIO ASCOLI

Volume XXXIV — Anno 1927

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1927

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXXIV (1927)

Albertoni sen. Pietro, professore emerito della R. Università di Bologna. Pag. 493.

Alessandrini dott. Alessandro, libero docente, aiuto nell'Istituto d'Igiene della R. Università di Roma. Pag. 365.

Alzona prof. Federico, libero docente, aiuto nella Clinica Medica della R. Università di Bologna. Pag. 118.

Avezzù dott. Guido, assistente nella Clinica medica della R Università di Padova. Pag. 1.

Battaglia dott. Filippo, Istituto di Fisiologia della R. Università di Messina. Pag. 133.

Battaglia dott. Filippo, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Milano. Pag. 153.

Bigoni dott. Antonio, aiuto nel Manicomio Provinciale di Roma. Pag. 142.

Calligaris dott. Giuseppe, libero docente, Roma. Pag. 617, 646.

Debenedetti dott. Virginio, medico primario nell'Ospedale Civile di Ivrea. Pag. 105, 200.

Diez dott. Salvatore, libero docente, Roma. Pag. 401.

Enrico dott. Cesare, assistente nell'Istituto d'Igiene della R. Università di Roma. Pag. 315.

Foltz dott. Pino, aiuto nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Torino. Pag. 389.

Greppi dott. Enrico, Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 217.

Guccione dott. Filippo, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 431, 489, 536, 578.

Lang dott. Carlo Alberto, aiuto nell'Istituto di Patologia dell'Ospedale Regina Elena in Trieste. Pag. 24.

Lucherini dott. Tommaso, libero docente, aiuto medico nell'Ospedale Policlinico Umberto I di Roma. Pag. 60, 482 .

Macciotta prof. Giuseppe, direttore incaricato dell'Istituto di Clinica pediatrica della R. Università di Sassari. Pag. 460.

Mariconda prof. Paolo S., direttore incaricato dell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Sassari. Pag. 194.

Marino dott. Salvatore, libero docente, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 16, 301, 309.

Maselli dott. Domenico, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 441.

Melli dott. Guido, assistente nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Firenze. Pag. 517.

Mendicini dott. Antonio, libero docente, Roma. Pag. 597.

Monteleone dott. Remo, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 557.

Mucci dott. Antonio, assistente nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 88.

Pastore dott. Salvatore, libero docente, medico condotto del Comune di Roma. Pag. 541.

Peli dott. Gino, assistente nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 565.

Pilotti prof. Giovanni, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 625.

Re dott. Pedro M., assistente volontario nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 33.

Reitano dott. Riccardo, aiuto nel R. Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Catania. Pag. 49.

Rizzatti dott. E., Istituto di Neuropatologia della R. Università di Parma. Pag. 239.

Sabatini dott. Giuseppe, libero docente, 1° aiuto nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 315.

Sabatini dott. Luigi, libero docente, aiuto nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 188, 254.

Sartorelli dott. Emilio, Povoletto. Pag. 617.

Stirpe dott. Giulio, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 265.

Tonietti dott. Francesco, assistente nella Clinica per le malattie nervose e mentali della R. Università di Siena. Pag. 637.

Toscano dott. Carmelo, assistente volontario nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 354.

Trossarelli dott. Alberto, R. Manicomio di Torino. Pag. 94.

Tullio dott. Pietro, Bologna. Pag. 493.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1927 sulla

Sezione Medica del « POLICLINICO »

Volume XXXIV (1927)

LAVORI ORIGINALI.

RIVISTE. SINTETICHE.

NOTIZIE BIBLIOGRAFICHE.

Anno XXXIV Roma, 1° Gennaio 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica medica generale della R. Università di Padova
diretta dal prof. L. Lucatello

Sulle ripercussioni ematiche delle paracentesi isolate e ripetute nel cirrotico

pel dott. Guido Avezzù, assistente.

Gilbert e Garnier, nel 1898, descrissero, nel cirrotico sottoposto a ripetute paracentesi, un quadro clinico che da allora entrò nella terminologia col nome di anemia sierosa. Detti AA. distinsero anzi una *anemia sierosa acuta,* molto fugace, susseguente ad ogni paracentesi e della durata di poche ore, caratterizzata dai sintomi classici della disidratazione ematica improvvisa, consistenti nel fenomeno subbiettivo di sete imperiosa e nei sintomi obbiettivi, quali l'oliguria, la cessazione della diarrea se questa preesisteva, l'aumento numerico degli elementi figurati del sangue; in contrapposto a questo quadro di anemia sierosa passeggera, definirono come *anemia sierosa cronica* quello stato patologico del cirrotico la cui diagnosi si fonda sulla constatazione di un progressivo impoverimento del siero sanguigno in acqua ed albumine totali, fatto che trova riscontro, dal lato clinico, nella secchezza della cute, nella riduzione volumetrica delle masse muscolari, nel pallore ed emaciazione del volto, nell'ipotensione, nell'astenia e facilità a stati sincopali.

Contro questo modo di vedere stanno però le recenti ricerche di altri autori francesi, quali Levesque, Etienne Bernard, Villaret e Benard, i quali ammettono che, dopo la paracentesi, si abbia una diminuzione del tasso albuminoideo del siero, ma ritengono che il fatto debba essere attribuito a quella che Levesque definisce: « tappa sanguigna del liquido di edema periferico ».

Secondo questo A. le sierosità costituenti gli edemi periferici passerebbero, immediatamente dopo la paracentesi, nel torrente circolatorio, dal quale

sarebbero poi versate nel peritoneo per ricolmare il vuoto prodotto dalla puntura evacuatrice.

Questo modo di interpretare i fatti è, come si vede, del tutto opposto a quello di Gilbert e Garnier, perchè, alle perdite in acqua, in sali e negli altri elementi diffusibili del sangue, contrappone una ulteriore diluizione e quindi una caduta anche del tasso albuminoideo del siero, in virtù dell'entrata in circolo di liquidi d'edema, molto poveri in albumina.

Su queste premesse si basano le mie ricerche istituite su tutti i cirrotici ricoverati dal 1923 a quest'oggi in Clinica. In essi fu ricercato il numero dei globuli rossi, di quelli bianchi, l'indice fornito dall'ematocrito, il tasso emoglobinico, la viscosimetria, l'indice refrattometrico, la pressione arteriosa; tutte queste ricerche vennero eseguite prima della paracentesi, ogni sei ore nel giorno ad essa seguente, ogni dodici nel secondo e terzo, ogni 24 in seguito, fino al nuovo svuotamento. A completare queste ricerche sul sangue si è voluto tener conto anche della citologia e del tasso albuminoideo e salino del liquido ascitico prelevato con la paracentesi; inoltre fu regolarmente annotata la quantità della diuresi quotidiana e dell'accrescimento giornaliero del peso corporeo.

Dai dati ottenuti con tali ricerche istituite durante il rinnovarsi del versamento peritoneale, si può desumere la ripercussione che la paracentesi esercita sul sangue nelle ore e nei giorni che ad essa seguono; è possibile quindi dire, mettendosi sempre nelle identiche condizioni ambientali e dietetiche di ricerca, quali sono le modificazioni subìte dalla massa sanguigna dopo ogni singolo intervento; quando poi si stabiliscano ricerche in serie nello stesso individuo, si potranno valutare gli effetti della paracentesi durante le varie tappe della malattia in causa. In altre parole: esiste un'anemia sierosa acuta nel senso voluto da Gilbert e Garnier o piuttosto si tratta di anemia sierosa relativa come sostiene Levesque? Dal punto di vista clinico e terapeutico il rinnovarsi delle gravi perdite in albumina determinate dalle paracentesi porta veramente all'anemia sierosa cronica ed aggrava così le condizioni del cirrotico?

Queste le domande che mi sono poste ed a cui cercherò di rispondere con i dati obbiettivi raccolti, dopo di aver ricordati alcuni fatti riguardanti il meccanismo dell'auto regolazione ematica.

*
* *

Costantemente il sangue riporta allo stato di equilibrio la sua composizione alterata da fatti fisiologici o da condizioni patologiche; il meccanismo regolatore vien fatto:

a) coll'esterno, e sono allora le entrate attraverso il tubo digestivo e l'apparato respiratorio che compensano le uscite attraverso gli emuntori;

b) con l'interno, ed in questo caso gli scambi di acqua e molecole più o meno complesse si fanno tra sangue e liquidi raccolti nel sistema lacunare.

Però, per quanto riguarda quest'ultimo scambio, bisogna ricordare che i vari componenti ematici non posseggono tutti il medesimo grado di permeabilità e infatti si osserva che, in seguito ad iniezioni endovenose di sostanze ipo- ed ipertoniche, la regolazione ematica si stabilisce, nei riguardi dell'acqua

e dei cristalloidi, in un tempo brevissimo, mentre nel salasso, che sottrae una parte della massa sanguigna, la riparazione dei vari elementi che costituiscono il sangue si compie in un tempo variabile per ciascuno di essi.

Il fatto che predomina dopo il salasso è la ricostituzione della massa; è principalmente e primitivamente un afflusso di acqua nel torrente circolatorio, acqua che è fornita dai liquidi ingeriti ritenuti e dalle riserve esistenti nei serbatoi del sistema lacunare. Se in questo primo momento venissero fatte ricerche numerative e quantitative degli elementi figurati, dei colloidi e dei cristalloidi del sangue, si otterrebbe un reperto di idremia caratterizzato dai seguenti dati di fatto: ipoglobulia, ipoalbuminemia, ipocloruremia, ecc.

Ben presto però anche il tasso dei cristalloidi viene portato ai valori iniziali e ciò in virtù della loro diffusibilità; con questo il ristabilimento della massa è seguito, a breve distanza di tempo, anche dal ritorno all'equilibrio molecolare preesistente.

Le albumine, che non posseggono un potere di diffusione uguale a quello dell'acqua e dei sali, partecipano solo in minima parte a questa trasudazione refluente; da ciò un periodo abbastanza protratto di ipoalbuminemia che riconosce la sua causa efficente nella diluizione ematica.

Alla stessa stregua gli elementi figurati subiscono una diminuzione ed il ritorno ai valori iniziali richiede un processo neoformativo, sicuramente più lento ancora di tutti gli altri meccanismi equilibratori finora ricordati.

Queste modificazioni dello stato fisico, dello stato chimico e di quello biologico, furono da me ricercate appunto nei cirrotici paracentizzati, nei quali, anzichè del sangue in toto, si determina con la puntura evacuativa e la conseguente trasudazione peritoneale, una sottrazione limitata ad alcuni componenti ematici.

Fu tenuto conto cioè, nel modo già indicato, delle variazioni, successive alle paracentesi, del numero degli elementi figurati del sangue, del valore emoglobinico, del rapporto fra siero ed elementi corpuscolati, della viscosità, della pressione arteriosa e del tasso albuminoideo del siero. Ora, se si prendono separatamente in considerazione i vari elementi che costituiscono il sangue, si può assistere a modificazioni numeriche o quantitative di essi in condizioni fisiologiche e patologiche.

I globuli rossi, nel sano, oscillano, come è noto, intorno alla cifra di 5 milioni per mmc.; nella vasocostrizione però si ha aumento relativo di essi, mentre la vasodilatazione porta all'effetto opposto; l'ingestione di notevoli quantità di acqua, diluendo il sangue, abbassa più o meno notevolmente il numero degli eritrociti, mentre il digiuno o le forti perdite d'acqua (diarree profuse, crisi poliuriche, sudorazione intensa) lo accrescono. Le variazioni del numero sono quindi inversamente proporzionali al grado dell'idremia.

Sul numero dei globuli bianchi intervengono, oltre che i fattori ora ricordati per i globuli rossi, anche fatti di natura biologica e, principalmente, la chemiotassi e la diapedesi.

La maggiore o minore viscosità dipende dal tasso di alcuni acidi, quali il carbonico e l'urico, dal tasso glicemico, dal grado di ricchezza globulare, ma, sopratutto, dalla quantità di acqua del sangue. Salvo quindi piccole interferenze determinate da altri fattori, la viscosità è inversamente proporzionale al grado dell'idremia.

Le sostanze albuminoidee, dato il loro scarso potere di dialisi, subiscono oscillazioni inferiori a quelle dell'acqua e dei cristalloidi; il loro tasso può tuttavia diminuire nelle copiose emorragie e negli stati infiammatori acuti delle grandi sierose, quando, ad esempio, si stabiliscono copiosi versamenti essudativi nelle pleure e nel peritoneo.

Le sostanze minerali, fra cui prevalgono il sodio ed il cloro, conservano il loro tasso con una notevole costanza. Tuttavia la percentuale di NaCl può abbassarsi per cause dietetiche (dieta ipoclorurata) e può aumentare in casi patologici (cloruremia da alterata funzione renale).

Fra tutti questi costituenti del sangue interessano principalmente l'acqua e l'albumina, sostanze che, oltre al NaCl, costituiscono quasi esclusivamente il liquido ascitico e che, per la loro incessante attrazione verso il peritoneo, devono influire più o meno notevolmente sulla composizione del sangue.

L'acqua, come in tutti gli umori organici, anche nel liquido ascitico occupa, dal punto di vista quantitativo, il posto predominante.

La quantità giornaliera che trasuda nel peritoneo può essere tratta dalla razione alimentare o dagli altri liquidi organici, sangue compreso. Levesque sostiene che con regime clorurato od aclorurato, il versamento si riproduce sempre a spese dei liquidi ingeriti anche se l'accrescimento quotidiano dell'ascite è molto notevole e grande quindi la quantità di trasudazione richiesta; con ciò ammette che il cirrotico non ha bisogno di disidratare il suo sangue e sostiene questo concetto basandosi sull'assenza del sintomo clinico più comune della disidratazione ematica: la sete e sulla constatazione dell'aumento quotidiano del peso corporeo in grado inferiore alla differenza fra acqua ingerita ed acqua eliminata.

A parte il fatto che il peso è retto esclusivamente dalle entrate e dalle uscite e che le differenze di questo coincidono esattamente con le variazioni di quello, non è dimostrato che l'aumento del peso sia da attribuire solo al liquido che si raccoglie nel cavo peritoneale; risulta anzi dalle ricerche istituite nella nostra Clinica che la ritenzione dell'acqua si fa, oltre che per l'ascite, anche pel sistema lacunare, e da ciò gli edemi più manifesti prima della paracentesi, e pel sangue, e da ciò lo stato idremico, a nostro modo di vedere, permanente nel cirrotico arrivato allo stato ascitico.

Le albumine del liquido ascitico si presentano con un tasso variabile nei diversi cirrotici, non solo, ma anche nello stesso malato nelle varie epoche della malattia. In questo secondo caso, di solito, il tasso albuminoideo dell'ascite diminuisce progressivamente via via che si procede a sempre nuove paracentesi.

Come per l'acqua, anche per le albumine si deve ammettere la dipendenza dal regime alimentare, il quale basta quasi sempre a fornire la quantità di albumina quotidianamente necessaria all'ascite. Qualora però, non bastando la razione alimentare, l'incessante trasudazione non sia fornita della quantità di albumina necessaria, il sangue e gli altri umori dovrebbero sopperire alle richieste di sostanze colloidi. Da ciò l'impoverimento del sangue e cioè l'ipoalbuminemia progressiva, fattore primo dell'anemia sierosa cronica e dei concomitanti fenomeni clinici inerenti a questo stato di depauperamento albuminoideo del siero di sangue.

Facendo notare che nei nefritici si assiste, spesso per anni, a perdite di albumina anche più copiose di quelle dei cirrotici e tuttavia l'anemia sierosa, intesa al modo di Gilbert e Garnier, non entra in discussione, si può ammettere come possibile una riduzione del tasso ematico dell'albumina ma solo dopo numerose paracentesi; a tale riguardo bisogna tuttavia ricordare che ad ogni nuovo svuotamento il liquido ascitico diventa più povero in albumina e che quindi il sangue non ha bisogno di intervenire bastando allo scopo anche una razione alimentare modestissima in sostanze proteiche.

Per la riduzione del tasso albuminoideo del sangue, da qualcuno constatata, bisogna chiedersi, similmente a quanto si è fatto per l'acqua, se il fatto dipenda da un impoverimento effettivo o piuttosto relativo, in questo secondo caso riconoscendosi all'idremia la minor percentuale delle albumine ematiche.

Ricordati questi fatti che possono delucidare, in certa misura, le modificazioni ematiche determinate dalle paracentesi, espongo i casi clinici ed i risultati forniti dalle ricerche istituite.

Caso I (letto n. 26). — Giuseppina Z., di anni 46, ostessa; entrata il 13 dicembre 1923.

Diagnosi: Ascite da cirrosi di Laennec.

Operaia in una fabbrica di birra dai 22 ai 28 anni, ed ostessa in seguito, fece esagerato uso di alcoolici.

Nel novembre 1923 inappetenza, ripugnanza per i cibi carnei, diarrea con tenesmo rettale, aumento graduale e spropositato del ventre, subittero delle sclere prima, generalizzato poi, edemi agli arti inferiori dopo stazione eretta anche di breve durata.

Obbiettivamente: tutti i segni classici del versamento addominale. La puntura esplorativa dà un liquido di colore giallo chiaro, trasparente, a densità di 1008; con Rivalta negativa, albumina 0,9 % all'Esbach.

La diuresi è scarsa (700-800 cc.), le urine contengono pigmenti biliari, non urobilina, il loro P. S. oscilla fra 1011 e 1019.

Alvo diarroico (3-5 scariche al dì); feci colorate.

Cutireazione: negativa.

Reazione di Wassermann: negativa.

Sangue: Glob. rossi 2650000. Glob. bianchi 11156. Emoglobina 70.

Esame a fresco: globuli rossi aumentati di volume (8-9 micron); non anisocitosi nè poichilocitosi; assenti i globuli rossi nucleati, molto scarsi quelli a sostanza orto e metacromatica (1-2 %).

Viscosità 4; ematocrito 32,25 %; albumina al refrattometro 7,20 %, cloruri 5,62 %.

Pressione Mx 145, Mn 80.

La prima paracentesi si pratica il 2 gennaio 1924. Liquido estratto cc. 12250 con le caratteristiche già ricordate e con tasso di cloruri del 5,85 %.

L'esame microscopico rivela scarsi leucociti e numerose cellule endoteliali.

Le ricerche fatte sul sangue, secondo la tecnica più sopra ricordata, hanno dati i risultati indicati nella seguente tabella:

Prima della paracentesi		Dopo la paracentesi						
		6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h	54 h
Glob. rossi	2625000	3850000	4300000	4100000	3555000	3265000	3130000	3000000
Glob. bianchi	11156	16125	17187	14328	9125	9062	8218	7500
Viscosità	4	4,8	4.7	4,7	4,6	3,8	3,9	3,6
Ematocrito	32,25 %	37,50	38,75	40,00	38,75	37,50	37,50	36,25
Albumine	7,20	7,66	7,85	7,82	7,76	7,55	7 45	7,36
Cloruri	5,85	5,91	5,84	5.86	5,83	5,78	5,80	5,81
Press. mass.	145	140	135	135	135	135	130	135

Il 10 gennaio si pratica la seconda paracentesi che dà esito a 13250 cc. di liquido, il quale presenta gli stessi caratteri osservati in quello dello svuotamento precedente. Il trasudato ha una densità di 1007, un tasso di cloruri di 5,92; albumina 0.85 %.

Il 18 gennaio terza paracentesi di cc. 12000; il 30 dello stesso mese quarta paracentesi di 16000 cc.; il liquido ascitico ha P. S. di 1004, tasso di cloruri di 5.78, di albumine di 0,65 %.

L'esame del sangue rivela: viscosità 3,2; albumina 7,16; cloruri 5,70; ematocrito 33,75.

Le ricerche in serie sul sangue dopo lo svuotamento dànno i seguenti reperti:

Prima della paracentesi		Dopo la paracentesi							
		6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h	54 h	66 h
Glob. rossi	3000000	3350000	3450000	3750000	3800000	3325000	3032000	3025000	3050000
Glob. bianchi	6468	9062	8750	9525	8750	8062	7960	740J	7300
Viscosità	3,2	4,1	4,6	4,2	4,3	3,4	3,4	3,6	3,2
Ematocrito	33,75	37,50	42,50	42,50	43,75	42,50	40,00	37,50	37,50
Albumina	7,16	7,63	7,66	7,81	7,80	7,72	7,54	7,48	7,36
Cloruri	5,70	5,76	5,75	5,73	5.66	5,68	5,46	5,62	5,60
Pressione mass.	140	135	145	145	145	140	135	140	140

Questi risultati sono pressochè identici a quelli ottenuti dopo la prima paracentesi; si constata cioè aumento dei globuli rossi, di quelli bianchi, della viscosità, del rapporto fra elementi figurati e plasma, del tasso albuminoideo del siero; i cloruri invece mostrano scarsissime e poco importanti variazioni.

Globalmente si può dire che la concentrazione ematica è progressiva nelle prime 24 ore, in seguito alle quali comincia a manifestarsi la nuova diluizione del sangue.

Fatto risultante dalla comparazione delle due tabelle ed importante ad essere segnalato è la constatazione di valori pressochè identici nei riguardi della albuminemia e della cloruremia, nonostante le quattro paracentesi per un totale di 53000 cc. estratti in poco meno di un mese di tempo e la perdita in albumine di 418 gr. ed in cloruri di 312 gr.

Quali sintomi di disidratazione del sangue si possono inoltre segnalare: l'oliguria che scende a 300-500 cc. al dì e la diminuzione delle scariche diarroiche che passano da una media di 4 a quella di 1 al giorno.

Non si hanno, dopo la paracentesi, disturbi subbiettivi; gli edemi si modificano scarsamente, ma solo al 2°-3° giorno dopo lo svuotamento.

La paziente muore il 29 febbraio 1924 in seguito a gravi emorragie esterne infrenabili, dopo d'aver subìta il 20 febbraio una quinta paracentesi che diede esito a 17500 cc. di liquido limpido, a P.S. di 1003, con tasso di cloruri del 5,34 e di albumina del 6 ‰.

L'albuminemia e la cloruremia, prima della paracentesi, avevano tassi rispettivi del 7,14 e del 5,32 ‰.

Caso II (letto N. 6). — Diagnosi: Ascite da cirrosi atrofica di Laennec.

G. Florindo, di anni 45, da Padova, lattivendolo, ricoverato in Clinica il 17 dicembre 1924.

Forte bevitore, presentò nel maggio 1924 edemi malleolari e, nel giugno, dolori accessuali violentissimi, localizzati alla regione epatica.

Il 10 giugno viene praticata la prima paracentesi, alla quale altre ne seguirono, tanto che, al suo ingresso in Clinica, si trovava già alla 17ª con estrazione totale di circa 200 litri di trasudato.

Obbiettivamente: segni classici dell'ascite, edemi degli arti inferiori, e del bacino, deperimento notevole. Anche dopo la paracentesi il fegato non è palpabile.

Diuresi normale (1000-1200) con P.S. di 1012-1014 non influenzata dalla paracentesi.

Alvo diarroico (3-4 scariche alvine al dì).

Con la prima paracentesi praticata in Clinica (18ª della serie), si estraggono cc. 13200 di liquido giallo verdastro, semi-trasparente, con P.S. di 1006, a Rivalta negativa, con tasso albuminoideo di 0,70 % all'Esbach e di 5,63 ‰ in cloruri.

All'esame microscopico presenza di ammassi cellulari di natura endoteliale e numerosi linfociti. Il liquido, iniettato nel peritoneo di una cavia, non determina manifestazioni tubercolari o di altra natura.

Praticando l'esame del sangue in modo conforme a quello seguito nel caso precedente, si sono potute osservare le modificazioni che vengono segnate nella seguente tabella:

Florindo G., letto N. 6. Paracentesi del 23 dicembre 1924.

Prima della paracentesi		Dopo la paracentesi					
		6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h
Glob. rossi	3700000	4000000	4075000	4125000	4225000	4150000	3900000
Glob. bianchi	10000	12872	16625	16872	8125	7500	8436
Viscosità	3,8	4,2	4,5	4,6	4,2	4,3	4,2
Ematocrito	35,00	50,00	51,25	48,75	41,25	40,00	37,50
Albumine	6,82	7,12	7,46	7,28	7,25	7,23	7,14
Cloruri	5,44	5,48	5,49	—	5,38	5,42	5,40

Segue: Dopo la paracentesi			
54 h	76 h	100 h	124 h
3800000	3875000	3750000	3700000
8436	8436	7812	7812
4,0	4,0	3,8	3,8
40,00	41,25	38,75	43,75
7,10	7,07	6,98	6,70
5,44	5,40	5,40	5,42

Quali fenomeni subbiettivi il paziente accusa sete che però non richiede liquidi superiori a quelli giornalmente consentiti (1500 cc.); avverte invece senso di benessere determinato dalla scomparsa dell'ambascia respiratoria.

Nessuno influenza della paracentesi sulla diuresi, sulla diarrea e sugli edemi.

Il 31 dicembre si procede ad un nuovo svuotamento che dà esito a 15300 cc. di liquido a caratteri identici al precedente, salvo per l'albumina che ha un tasso del 0,65 %. Il 10 gennaio nuova paracentesi di 16200 cc. con P.S. di 1008, albumina 0,70 %, cloruri 6,12; una nuova serie di esami del sangue dà i seguenti risultati:

Prima della paracentesi		Dopo la paracentesi										
		6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h	54 h	76 h	100 h	124 h
Glob. rossi	3660000	3800000	4050000	4120000	4125000	4150000	4250000	4250000	4025000	3700000	3650000
Glob. bianchi	7812	9372	10312	10312	11800	13774	13120	11872	10624	8724	7812
Viscosità	3,6	4,0	4,3	4,4	4,6	4,1	3,8	3,9	3,8	3,6	3,4
Ematocrito	35,00	48,75	47,50	43,75	42,50	42,50	43,75	47,50	43,75	41,25	42,50
Albumine	6,74	6,95	7,06	7,40	7,24	7,28	7,11	7,02	6,95	6,85	6,81
Cloruri	5,60	5,68	5,66	5,58	5,63	5,60	5,55	5,52	—	—	—

Anche in questo secondo caso gli esami praticati in serie sul sangue palesano un aumento dei globuli rossi, di quelli bianchi, della viscosità, del rapporto fra elementi figurati e plasma sanguigno, dell'indice refrattometrico.

I cloruri, precisamente come nel I caso, oscillano intorno alle percentuali di partenza.

Dall'esame comparativo delle due tabelle riguardanti questo caso risulta tuttavia che l'ultima paracentesi, se ha determinati fatti pressochè identici per intensità, ha influito sul sangue per un tempo molto più lungo; il fatto è da mettere forse in relazione con la dieta ipoclorurata a cui fu sottoposto il paziente e, d'altra parte, con una trasudazione peritoneale quotidiana inferiore per quantità a quelle precedenti; infatti contro una trasudazione media di 1550 cc. al giorno, dopo questa paracentesi si è proceduto ad un nuovo svuotamento di 11400 cc. il 23 gennaio, e cioè alla distanza di 15 giorni, il che riduce la media ad una trasudazione di 876 cc. al dì.

Questa supposizione trova conferma nella riduzione del tasso cloruremico, dato che l'ascite ha tratto il sale dal sangue non potendo usufruire di quello alimentare, quasi totalmente abolito nella dieta speciale.

Caso III (letto N. 29). — Diagnosi: Ascite da cirrosi di Laennec; miocardite cronica.

T. Leonilde, anni 50, da Padova, ricoverata il 17 gennaio 1925.

Bevitrice discreta, non contagiata da lue, fu paracentizzata per la prima volta nell'aprile 1924; le successive paracentesi si succedettero nell'agosto, nell'ottobre e nel novembre successivi, con estrazione totale di circa 20 litri di liquido.

Esame obbiettivo: notevolmente denutrita, presenta cute e mucose pallide, edemi agli arti inferiori, prevalenti alle radici delle coscie e nelle parti declivi del bacino.

Non vizi valvolari; aritmia a tipo ventricolare sinistro; pressione arteriosa Mx 130, Mn 55.

Ipoglobulia a carico della serie rossa (3200000) con discreta linfocitosi; globuli rossi aumentati di diametro (8-10 micron).

Addome espanso, con cicatrice ombellicale riversata e reticolo venoso appariscente; versamento libero nel cavo peritoneale.

Fegato debordante di un dito dall'arco costale, a bordo sottile, tagliente, liscio; milza pure aumentata di consistenza, debordante di due cm. e con margine anteriore all'ascellare media.

Diuresi ridotta (300-600 cc. al dì) con P.S. di 1020; non sostanze patologiche nelle urine; la paziente, normalmente stitica, presenta da qualche tempo scariche alvine (1-3 al dì).

Alla prima paracentesi eseguita in Clinica (21 gennaio 1925) si ottengono 5000 cc. di liquido giallo citrino, limpido, con reazione di Rivalta negativa, a P.S. di 1012; il trasudato è povero di fibrina, con un tasso di albume del 0,7 % e di cloruri del 0,62 %.

Nel sedimento scarsissimi polinucleati, numerosi ammassi di cellule endoteliali.

Il 1° febbraio nuova paracentesi che dà esito a 3600 cc. di liquido, con densità a 1008, con tasso di cloruri del 6,08 ‰ e di albumine del 0,65 %.

Le modificazioni ematiche conseguenti a questa paracentesi sono riportate nella seguente tabella:

T. Leonilde, letto N. 29; paracentesi del 1° febbraio 1925.

Prima della paracentesi		Dopo la paracentesi						
		6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	42 h	54 h
Glob. rossi	3600000	4050000	4125000	4150000	4250000	4050000	3850000	3650000
Glob. bianc.	8372	13744	14328	11872	10624	10000	9722	8350
Viscosità	3,4	3,9	4,3	4,5	4,4	4,2	4,0	3,7
Ematocrito	43,75	46,25	48,75	43,75	45,00	42,50	40,00	43,75
Albumine	6,54	6,72	6,95	7,08	7,03	6,82	6,91	6,73
Cloruri	5,16	5,21	5,23	—	5,17	5,12	—	5,08

Conseguentemente alla paracentesi nessun fenomeno subbiettivo della disidratazione ematica; obbiettivamente invece la diuresi si riduce a 300 cc. e le scariche vengono portate ad una al giorno; tutto ciò è però di breve durata e

già al 3° giorno dopo la paracentesi le urine ritornano al loro valore iniziale e le scariche diventano più numerose.

Non vi è stata alcuna modificazione degli edemi.

Il 13 febbraio si pratica una terza paracentesi che dà esito a 4000 cc. di liquido, che non mostra modificazioni in confronto di quello precedente.

L'effetto sul sangue di questa puntura evacuatrice è esattamente sovrapponibile a quello ottenuto con la paracentesi del 1° febbraio; per brevità non lo riporto. Ricordo solo che il tasso albuminoideo del siero, prima della paracentesi, raggiungeva il 0,67 %, superiore quindi a quello ottenuto prima della paracentesi precedente.

Il 23 febbraio si eseguisce l'ultimo svuotamento (4150 cc.) e l'8 marzo la paziente muore in coma, dopo aver presentati sintomi gravi di insufficenza epatica e cardiaca.

Altri tre cirrotici con ascite furono studiati durante gli anni 1924-25. Per tutti furono eseguite le ricerche esposte nelle tabelle su riferite.

Riportare i casi clinici ed i risultati delle ricerche non farebbe che accrescere la lunghezza del lavoro, essendo le modificazioni ematiche in essi riscontrate dopo la paracentesi, perfettamente identiche a quelle finora riferite.

Le constatazioni globali che dallo studio in questione si possono trarre, si riassumono nel seguente modo:

1) In tutti i casi di cirrosi con ascite, immediatamente dopo la paracentesi, sia essa in quantità notevole (12000-15000 cc.) o ridotta (3000-4000) il sangue sottostà ad una concentrazione, in genere tanto più notevole quanto più copiosa è la trasudazione quotidiana nel cavo peritoneale. (In un soggetto a trasudazione media giornaliera di cc. 1900 le ripercussioni sul sangue furono molto più spiccate di quelle presentate da un altro cirrotico a trasudazione media di cc. 1000 al giorno).

2) La concentrazione ematica è però di breve durata; di solito essa si appalesa nettamente 6 ore dopo la paracentesi; aumenta gradatamente nelle prime 24-36 ore per ritornare poi ai valori iniziali i quali vengono raggiunti, raramente sorpassati al 5°-6° giorno.

3) Tracciando graficamente le variazioni numeriche e quantitative dei vari elementi ematici di ordine chimico e biologico, si constata che non sempre esiste un decorso parallelo per le diverse curve. Così, ad esempio, l'aumento relativo dei globuli bianchi cessa e si flette prima di quello che riguarda i globuli rossi, fatto legato forse al fenomeno chemiotassico positivo ed alla diapedesi di essi nel cavo peritoneale; così ancora il comportamento del tasso cloruremico non è paragonabile a quello dell'albumina ematica, comportamento diverso spiegato dalla differente diffusibilità delle due sostanze.

4) Un parallelismo quasi costante si osserva invece fra il numero degli eritrociti, la viscosità, l'indice refrattometrico ed il rapporto fra elementi corpuscolati del sangue e plasma sanguigno, tutti elementi cioè che dipendono dal grado dell'idratazione ematica, intesa questa nel senso più letterale della parola.

Le ripercussioni sul sangue, determinate dalle paracentesi, quali furono più sopra descritte, sono diametralmente opposte a quelle riscontrate da altri

ricercatori, specie francesi, che in un periodo molto vicino al nostro, si sono occupati di argomenti simili.

Levesque, nella sua tesi così accurata, cerca di dimostrare che il sangue non resta influenzato dalla paracentesi, perchè la riproduzione del versamento si fa a spese degli edemi. « Tout se passe, dice questo A., comme si la sérosité d'oedème fournissait tous les materiaux de l'ascite et le sang ne fait que restituer intégralement à la cavité péritonéale ce qu'il a puisé dans le tissu cellulaire sous coutané ».

La derivazione del liquido d'edema verso il peritoneo si farebbe, sempre secondo Levesque, con una rapidità enorme ed in pochissime ore l'equilibrio ematico, momentaneamente rotto, si ristabilirebbe, poichè il sangue, diluito dall'afflusso del liquido d'edema, si concentra in grazia della trasudazione peritoneale.

Etienne Bérnard, riprendendo lo stesso argomento, descrive nella sua monografia sul salasso, anche gli effetti di una sottrazione sierosa, quale può essere appunto la paracentesi; sostenitrice della tappa sanguigna dei liquidi d'edema, studia il grado di diluizione che subisce l'albumina del siero dopo la paracentesi. Constatata con tale mezzo una caduta transitoria ma costante di questa albumina, ne riconosce quale momento efficente l'immediato afflusso nel torrente circolatorio di una massa importante di liquido ipoalbuminoso quale è appunto quello che costituisce gli edemi; questa ipoalbuminemia sarebbe però solo transitoria, poichè, già nelle prime ore il sangue subisce una concentrazione per l'equilibrio che si stabilisce fra l'acqua tolta ai tessuti e quella che è passata nel peritoneo per ricostituire l'ascite.

Villaret ed H. Benard, studiando l'idremia nel corso delle asciti, hanno essi pure constatata, dopo la paracentesi, una brusca caduta, ma di breve durata, dell'indice refrattometrico del siero sanguigno.

Contro tali univoci risultati stanno i reperti ottenuti nei miei ammalati, reperti che parlano invece per una immediata concentrazione del sangue, il quale torna ai valori iniziali solo 24-48 ore, talora anche più, dopo la paracentesi.

Se veramente il liquido che infiltra i tessuti facesse una tappa nell'alveo circolatorio e determinasse una idremia transitoria, si dovrebbe trovare nelle primissime ore successive alla paracentesi, oltre che una diminuzione del tasso albuminoideo del siero, anche un numero più basso di globuli rossi e bianchi, una diminuzione della viscosità ematica, ed un rapporto inferiore fra elementi figurati e plasma.

A proposito di quest'ultimo reperto (ho sempre constatato all'ematocrito valori più alti immediatamente dopo la paracentesi) si potrebbe obbiettare che l'aumento della massa corpuscolata può essere sostenuta dallo stato idremico del sangue e dal conseguente rigonfiamento dei globuli rossi.

Contro tale possibile obbiezione rispondo che le mie constatazioni sperimentali non dimostrano affatto un'ipotonia del siero, se mai invece un leggero aumento della cloruremia, che quindi il maggior valore volumetrico della massa solida non può dipendere dal rigonfiamento degli eritrociti i quali, al-

l'esame microscopico si dimostrano di volume uguale a quello constatato prima della paracentesi. Per queste ragioni il reperto in questione riconosce la sua causa determinante nell'aumento numerico relativo delle forme citologiche, a sua volta conseguente alla disidratazione ematica.

Lasciando ora da parte questo argomento, pur esso probativo per la mia tesi, e considerando solo il grado dell'albuminemia, posso opporre alle cifre riferite dagli AA. su ricordati, le modificazioni dell'indice refrattometrico del siero da me riscontrato nei cirrotici in esame dopo la paracentesi.

Le variazioni in senso positivo di questo indice da me ottenuto portano a concludere per una concentrazione del sangue e non per una diluizione di esso.

Per spiegare la diversità fra il reperto degli AA. francesi e quello mio un'unica possibilità può essere invocata: le mie ricerche vennero fatte di sei in sei ore nel primo giorno che seguì la paracentesi; quelle di Levesque e di Bernard invece ogni 24 ore e più; sono convinto così che se questi autori avessero praticati i loro esami sul sangue in un'epoca molto più vicina allo svuotamento, le loro conclusioni sarebbero state ben diverse da quelle enunciate poichè avrebbero visto che la diluizione ematica era preceduta da un periodo, abbastanza lungo, per essere colto, di concentrazione.

Fra le tante teorie emesse per spiegare il meccanismo della produzione del versamento peritoneale e della formazione degli edemi nel cirrotico, molto attraente è quella di Roger. Questo A., ricordando che l'oliguria è un fenomeno precoce e costante nel cirrotico e, d'altra parte, basandosi sulle sue esperienze dimostranti che l'iniezione di autolizzati epatici riduce la diuresi negli animali da esperimento, sostiene che l'autointossicazione di natura epatica, determinata dall'autolisi delle cellule parenchimali nobili del viscere, ha un'azione inibitrice sulla funzione renale; da ciò l'oliguria e la ripercussione di essa sul sangue il quale, saturandosi di quest'acqua ritenuta, raggiunge un grado notevole d'idremia.

In virtù del potere autoregolatore del sangue l'eccesso di acqua viene espulso e trasuda nei tessuti se sussistono condizioni favorevoli allo stabilirsi dell'edema (ad esempio ipertensione nella cava), oppure nel peritoneo se esiste una turba meccanica alla circolazione peritoneale (nel caso del cirrotico ipertensione portale).

I miei risultati appoggiano la teoria di Roger perchè, se si prendono in considerazione i vari elementi che costituiscono il sangue, si riscontrano nel cirrotico valori inferiori a quelli reperibili in tutti i soggetti che si trovano in equilibrio fisiologico di questo elemento.

Così dicasi del numero e del volume dei globuli rossi, della viscosità ematica, del tasso albuminoideo e salino del siero; per il volume degli eritrociti ho accennato a diametri di 8-10 micron, superiore quindi alla norma; per gli altri valori la ricerca obbiettiva ha fornito cifre inferiori a quelle fisiologiche.

Ragionevolmente quindi in questa categoria di malati si ha un'idremia permanente, determinata dalla ridotta ed insufficente secrezione renale e forse anche, secondo moderne vedute, da un certo grado di idrofilia dei colloidi ematici.

Ammesso come vero questo stato di idremia permanente del cirrotico è ovvio pensare che il sangue subisca, dopo la paracentesi, non un aumento della diluizione, ma bensì una concentrazione. Contro l'ulteriore diluizione si oppone la clinica che dimostra come l'ascite non venga ricostituita a spese degli edemi, i quali, se subiscono delle attenuazioni in seguito alla paracentesi, le presentano solo a parecchi giorni di distanza dallo svuotamento e non in modo completo. Nei nostri casi infatti una riduzione lieve di essi si rese manifesta solo al 2°-3° giorno dopo la puntura evacuatrice, quando cioè le constatazioni ematiche accennavano già ad un nuovo aumento dell'idremia.

Ma contro l'ulteriore diluizione sta anche la legge biologica dell'autoregolazione ematica: sia la diluizione che la concentrazione del sangue possono raggiungere, ma non oltrepassare, un determinato limite oltre il quale la vita non è più possibile. Constatando un'idremia già prima della paracentesi, idremia spesso molto accentuata, sarebbe assurdo pensare che il sangue, per dare inizio al nuovo versamento, avesse bisogno di attingere dal sistema lacunare e dagli edemi in particolar modo, quel liquido che esso già possiede in eccesso e che è diuturnamente richiamato verso il peritoneo.

È logico, anche per queste ragioni, che in un primo tempo dopo la paracentesi, la trasudazione peritoneale si faccia a spese del sangue, il quale, cedendo l'eccesso di acqua, va incontro ad una riduzione della massa e quindi ad una concentrazione più o meno importante, a seconda del grado dell'idremia e della quantità di liquido richiesta giornalmente dall'ascite. In un successivo periodo il sangue subisce un nuovo processo di idratazione progressiva e contemporaneamente si accresce anche il versamento peritoneale.

In altre parole, dopo la paracentesi, si assiste a due fasi: la prima è caratterizzata da una fuoriuscita d'acqua dal torrente circolatorio superiore alle entrate ed avviene quindi la disidratazione del sangue; nella seconda le perdite d'acqua sono inferiori alle entrate e si ha così il ritorno ad uno stato idremico progressivo.

Con ciò si esclude la possibilità della tappa sanguigna degli edemi e si afferma invece che, dopo ogni paracentesi, si ha, in via transitoria, una concentrazione ematica.

Ma questa concentrazione determina veramente quell'anemia sierosa acuta indicata da Gilbert e Garnier?

È certo che la disidratazione del sangue avviene immediatamente dopo ogni paracentesi; l'acqua, e con essa i cristalloidi trasudano nel cavo peritoneale; a questa trasudazione devono partecipare però assai scarsamente le sostanze colloidi, le quali sono indializzabili attraverso le membrane animali non infiammate.

Infatti mentre la disidratazione ematica è dimostrata dall'aumentare delle forme citologiche e della viscosità, l'aumento dell'indice refrattometrico assicura a sua volta, che, dopo la paracentesi, l'albumina del sangue non segue proporzionalmente la trasudazione idrica; che se nel 3°-4° giorno dopo lo svuotamento il tasso albuminoideo del siero torna nuovamente ad abbassarsi, il fatto non deve esser messo in conto ad un'ipoalbuminemia assoluta, ma solo relativa in quanto il sangue torna ad idratarsi ed avviene quindi una nuova diluizione delle sostanze colloidee ematiche.

Concludendo escludo la possibilità dell'anemia sierosa acuta, intesa come disidratazione associata ad ipoalbuminemia; le mie ricerche affermano al riguardo che la concentrazione ematica avviene veramente, ma che ad essa, come le forme citologiche, partecipa anche l'albumina il cui indice di rifrazione aumenta subito dopo la paracentesi.

Nei riguardi dell'anemia sierosa cronica io non ho potuto riscontrare nei cirrotici, giunti allo stadio terminale o quasi, tassi albuminoidei del siero inferiori a quelli riscontrati all'inizio della malattia. Levesque stesso, con le sue ricerche, dimostra che o l'ipoalbuminemia non si produce affatto od è osservabile transitoriamente e solo dopo le prime paracentesi, quando cioè il tasso delle albumine totali del liquido ascitico è ancora abbastanza alto; quando però le rinnovate paracentesi abbassano progressivamente questo tasso, fino a valori così ridotti che anche la più modesta razione alimentare in sostanze proteiche è sufficente a colmare le perdite, non è raro riscontrare un indice refrattometrico del siero di sangue superiore a quanto non fosse qualche mese prima.

Questa possibilità toglie ogni valore all'asserzione di Gilbert e Garnier in quanto dimostra che l'anemia sierosa cronica non si produce pur essendo le paracentesi copiosissime e poco distanziate fra di loro.

Anche a questo riguardo dunque si può ammettere che l'ipoalbuminemia assoluta non si produce mai; se talora, e solo da alcuni, fu constatato un indice refrattometrico del siero più basso che di norma, si trattava di ipoalbuminemia relativa condizionata dalla pletora idremica.

CONCLUSIONI.

1) La scarsa diuresi del cirrotico, integrata da un alto grado di idrofilia dei colloidi ematici, determina sempre uno stato idremico che viene dimostrato dalla diminuzione numerica degli elementi figurati del sangue, dall'aumento della viscosità sanguigna, dal basso valore del tasso albuminoideo del siero, ecc.

2) La trasudazione peritoneale si fa, immediatamente dopo la paracentesi, a spese dell'eccesso d'acqua che si trova nel torrente circolatorio, come testimonia la concentrazione a cui vanno incontro i vari elementi citologici del sangue.

3) La concentrazione del sangue è però di breve durata perchè il sangue non solo ricostituisce il versamento ascitico con i liquidi tratti dall'alimentazione e dal sistema lacunare, ma ricostituisce anche gradatamente la sua massa, diminuita per le perdite d'acqua avvenute nel primo periodo.

Da ciò il ritorno graduale ai valori citologici iniziali, temporaneamente aumentati nel periodo di concentrazione ematica.

4) Dopo la paracentesi non si stabilisce un'ipoalbuminemia acuta; l'indice refrattometrico aumentato conferma anzi che il tasso albuminoideo del siero è più alto nelle prime ore che seguono alla paracentesi; ciò deve essere attribuito al fatto che i colloidi, indializzabili attraverso le membrane animali non infiammate, non seguono affatto, o solo in minima parte, la trasudazione acquea e salina consentite invece dalle stesse membrane.

5) Immediatamente prima della paracentesi, e ciò anche nel periodo preterminale del cirrotico, un basso indice refrattometrico del siero non depone per l'anemia sierosa cronica conseguente ai numerosi svuotamenti; si tratta sempre di un'ipoalbuminemia relativa che riconosce la sua causa efficente nella pletora idremica, presente in tutti i cirrotici ascitici, siano essi allo stadio iniziale o terminale della loro malattia.

In ogni caso, per quanto numerose possano essere le paracentesi, l'anemia sierosa e cronica non si produce, poichè il tasso albuminoideo del liquido ascitico risulta progressivamente ridotto ed in tutti i casi anche la più modesta razione alimentare in sostanze proteiche è capace di sopperire alle perdite quotidiane dell'albumina passata nel peritoneo.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD. *Aperçu de la physiologie et de la pathologie générale du système lacunaire.* Masson, editore, 1924.

AVEZZÙ. *Sulle modificazioni ematiche nel corso della cirrosi di Laënnec.* Comunicazione alla Soc. Med.-Chirurgica di Padova. Seduta dell'11 luglio 1925.

BERNARD E. *La saignée.* Doin, editore, 1925.

GILBERT e GARNIER. *De l'anémie séreuse.* C. R. Soc. de Biol., 1898.

LE CALVÉ. *L'oedème.* Baillière, editore, 1925.

LEVESQUE. *Recherches cliniques et physiopathologiques sur les ascites.* Thèse de Paris, 1923.

ROGER. *Action des extraits d'organes et des autolysates.* Presse Méd., 1918.

VILLARET e H. BENARD. *Recherches sur l'hydrémie au cours des ascites.* C. R. Société de Biol., 1924.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Contributo allo studio del metabolismo della Colesterina.

DOTT. S. MARINO, libero docente ed assistente.

LA COLESTERINEMIA DOPO L'IRRADIAZIONE DELLA MILZA.

Origine della colesterina. — Malgrado le numerose ricerche, rivolte allo studio della colesterina, molto dibattuta rimane ancora la questione della sua origine nell'organismo animale.

Dalle più recenti osservazioni le ipotesi più fondate ammettono ch'essa può avere una duplice origine: alimentare ed endogena.

Origine alimentare. — È generalmente ammesso, sebbene esistano osservazioni in contrario (Rousaut e Cabanis (1), Visco (2), Iamakoschi (3) ed altri), che la sorgente principale della colesterina nell'organismo animale derivi dall'alimentazione. Questa ipotesi è basata sui risultati ottenuti da numerosi AA., che si sono occupati dell'argomento (Widal, Weil e Laudat (4), Falciatore (5), Rothschild (6), Weltmann e Biach (7), Filia (8), Sisto (9), Ssokoloff (10), ed altri, che abbiamo già esposto in una nota precedente (11) alla quale rimandiamo.

Questi AA. hanno riscontrato un aumento della colesterina del sangue in seguito a somministrazione di colesterina per via orale, o sottocutanea, oppure in seguito a somministrazione di grasso o cibi, ricchi di grasso e di colesterina.

Noi stessi (12), in ricerche condotte sui cani allo scopo di seguire i rapporti esistenti tra la colesterina del sangue e quella delle capsule surrenali, determinando la quantità di colesterina del sangue prima e dopo un pasto comune.

(1) C. R. Soc. Biol., 1913.
(2) Il Morgagni, 1914.
(3) Cit. da SSOKOLOFF. Zeitschr. f Ges. Exp. Med. B. 46, agosto 1925.
(4) C. R. des Séances de la Soc. de Biol., 26, IV, 882, 913.
(5) Kongr. Zentralbl., 31, 1924.
(6) Beitr. g. Pathol. An. u. z. Allg. Pathol., 13, 60, 1915.
(7) Zeitschr. f. Exp. Pathol. u. Therapie, 14, 1913.
(8) Rivista Ospedaliera, 1916.
(9) Annali di Clinica Medica, 1921.
(10) L. c.
(11) Arch. Farm. Sperim. e Scienze affini, 1923.
(12) L. c.

consistente in pane e carne, abbiamo riscontrato che nel periodo della digestione, 4 ore dopo il pasto, si ha un aumento piuttosto elevato della colesterina del sangue.

Secondo qualche A. (Filia) (13) l'ipercolesterinemia consecutiva all'alimentazione potrebbe derivare oltrechè dalla colesterina contenuta negli alimenti, da quella versata con la bile nell'intestino durante il periodo digestivo e riassorbita, oppure dalla colesterina mobilizzata dai luoghi di deposito per eccitamento, prodotto dagli alimenti della digestione.

Ad ogni modo dal complesso delle osservazioni appare molto attendibile che la principale sorgente della colesterina dell'organismo sia data dall'alimentazione. L'aumento della colesterina del sangue, consecutiva all'alimentazione, deve però essere ammessa come un fenomeno passeggero, che dura solo quando l'introduzione della colesterina sia continuata.

Origine endogena. — Si tratta di una questione tuttora controversa, alla cui soluzione hanno contribuito numerosi AA. con indagini riflettenti non solo la possibilità della formazione endogena della colesterina, ma anche la determinazione dei varii organi, a cui sarebbe devoluta.

Una tale questione ha importanza tanto dal punto di vista fisiologico che patologico, perchè le ipercolesterinemie potrebbero stare in rapporto con variazioni od alterazioni funzionali degli organi connessi col metabolismo della colesterina. A questo riguardo si noti però che le conoscenze attuali sono assai incomplete ed appena all'inizio.

Si ammette ad ogni modo, in base ad una lunga serie di esperienze e di constatazioni, che esistano organi regolatori del ricambio colesterinico, i quali, in condizioni normali, riescono a mantenere pressochè costante il tasso colesterinico del sangue.

Questa attività da parte dei suaccennati organi si svolgerebbe nel senso o di eliminare o di distruggere l'eccesso di colesterina, oppure di trasformarla od accumularla nei luoghi di deposito.

Quando però trattasi di *deficit* di colesterina il ripristino al tasso normale avverrebbe invece o per neoformazione sintetica di colesterina o per mobilizzazione di quella depositata.

Gli organi, ai quali si attribuisce una funzione regolatrice del metabolismo colesterinico sono:

le capsule surrenali;
il corpo luteo;
il fegato;
la milza e l'apparato reticolo-endoteliale.

L'importanza della milza nelle variazioni quantitative della colesterina del sangue è stata riconosciuta da molto tempo. È noto come la quantità di colesterina nella milza si aumenta dopo l'introduzione sperimentale di colesterina e negli stati di ipercolesterinemia.

(13) L. c.

Numerose osservazioni hanno inoltre rilevato che la colesterina del sangue aumenta dopo la splenectomia. A questo proposito sono degni di rilievo i risultati ottenuti da Eppinger (14) e King (15), i quali dimostrano, che negli animali dopo splenectomia si genera aumento della colesterina del sangue. Analoghi risultati furono ottenuti da Soper (16) e nell'uomo da Medak, King e Pribram (17).

Sigmund (18) nel coniglio e nell'uomo riscontrò un aumento persistente della colesterina del sangue dopo la splenectomia. Torri e Sotti (19) anch'essi riscontrarono un aumento della colesterina del sangue in seguito alla splenectomia, deducendo, in via di ipotesi, che questo aumento fosse dovuto al fatto che la milza, come il fegato, debba intendersi un organo regolatore della colesterinogenesi, direttamente oppure in armonia funzionale con altri organi e specie con il fegato.

Recentemente è stata più direttamente attribuita una funzione colesterinogena alla milza ed in genere all'apparato reticolo-endoteliale.

A questo riguardo degne di nota sono le ricerche di Abelous e Soula (20) e di La Porta e Soula (21).

Dalle ricerche di questi AA. risultò che: I) Il sangue venoso splenico contiene una quantità di colesterina maggiore di quella del sangue arterioso e degli altri territori venosi. II) Iniettando nel duodeno di un animale una soluzione di H CL al 5 ‰, oppure iniettando per via endovenosa della secretina negli animali normali si produce un aumento considerevole del tasso colesterinico del sangue.

Questo aumento di colesterina non si riesce a provocare se gli animali sono smilzati. Contro questi risultati stanno le osservazioni di Remond, Colombiés e Bernardbeig (22), i quali avrebbero ottenuto l'aumento della colesterina per azione dell'H CL anche negli animali smilzati, concludendo che la milza sarebbe un organo essenzialmente vicariabile. III) Nella milza, sottoposta ad autolisi in ambiente sterile a 37° si ottiene un aumento notevole della colesterina, che non si verifica negli altri organi, messi nelle stesse condizioni.

Si noti però che contrariamente a questa affermazione noi in analoghe ricerche (23) abbiamo potuto constatare che il fegato ed il cervello di cane, in autolisi asettica a 37°, non solo mostrano un comportamento identico a quello della milza, ma di più l'aumento della colesterina nel primo momento è in essi più marcato che nella milza stessa.

(14) Münch. mediz. Wochenschrift, 1913.
(15) Arch. of Intern. Med., 1914.
(16) Ziegler's Beiträge, 1915.
(17) Cit. da SCHIAVONE: *Fisiopat. della milza*. Stab. Tip. «La Nuovissima», Napoli, 1923.
(18) Pathologica, 1923.
(19) *Ricerche sul contenuto colesterinico del sangue circolante in rapporto alla splenectomia*. Pisa, 1915. Stab. Tip. Ristri.
(20) C. R. Soc. Biol., LXXXIII, 455 e 663, 1920.
(21) C. R. Soc. Biol., LXXXIII, 660, 1920.
(22) C. R. Soc. Biol., XC, 1455, 1924.
(23) Rendic. Accad. dei Lincei, vol. XXXI, 1922.

Da questi risultati si potrebbe supporre se mai che la funzione colesterinogena non è da attribuire in modo particolare alla milza ma da estendere ad altri organi. Infine è da ricordare che anche più recentemente Abelous e Soula (24) hanno insistito sulla funzione neoformativa di colesterina della milza, ammettendo che nel siero di un animale normale, prelevato dopo un pasto ricco di grasso e messo a 37° in mezzo asettico, il tasso della colesterina aumenta fino a raggiungere il suo massimo dopo 5 giorni. Questo aumento di colesterina non si osserva se il siero è proveniente da animali smilzati; si ottiene però se a questi animali si pratica un trapianto intraperitoneale della milza o l'iniezione di un estratto acquoso di milza.

In base ai risultati suaccennati Abelous attribuisce alla milza una importanza funzionale interna, che regola il metabolismo della colesterina e che nelle condizioni ordinarie, si esplica in relazione al periodo della digestione.

L'asportazione della milza e quindi la soppressione della sua funzione interna modificherebbe il complesso di fenomeni, che regolano il metabolismo normale della colesterina, dando luogo ai fatti osservati ed innanzi accennati.

Non ostante l'importanza delle osservazioni e dei dati sperimentali raccolti, il ricambio colesterinico rappresenta tuttora uno dei problemi più ricchi di incognite della fisiopatologia.

*
* *

In questi ultimi anni molto si è insistito sull'azione che i raggi Roentgen esercitano sull'attività biologica degli organi, sottoposti ad irradiazione. A questo proposito però esistono finora poche osservazioni, dalle quali sembra che qualche dato importante possa trarsi, specialmente in riguardo alla regolazione del metabolismo intermedio.

Ricordiamo i risultati ottenuti dalle recenti ricerche di Marino e Milani (25), di Aggazzotti e Balli (26) sull'azione che i raggi X, applicati alle varie ghiandole a secrezione interna, producono sull'equilibrio glicemico e colesterinico.

Marino e Milani, sottoponendo ad irradiazione nel diabete mellito il pancreas ed altre ghiandole endocrine (tiroide, surreni, ipofisi), hanno costantemente riscontrato che sotto la radioterapia, la glicosuria diminuisce fino talora a scomparire, mentre la glicemia, attraverso transitorie diminuzioni, tende piuttosto ad aumentare rispetto ai valori iniziali.

Gli stessi AA., in successive ricerche, irradiando, a forti dosi, le capsule surrenali nei cani, nei soggetti normali od obesi, hanno ottenuto un aumento piuttosto forte di adrenalina, di colesterina, di acidi grassi totali del sangue,

(24) Arch. Intern. Physiol., XVIII, 42, 1921.
(25) I Problemi della Nutrizione, 1925; Archivio di Radiologia, 1926, fasc. 2-3.
(26) Congresso radiologico, Trieste, 1924.

persistente varii giorni dopo l'irradiazione. Nelle capsule surrenali degli animali, uccisi molti giorni dopo l'irradiazione, si è sempre riscontrato un eccesso di adrenalina rispetto ai controlli. Questi risultati potrebbero essere considerati come espressione di uno stato di iperfunzione delle surrenali, determinatosi sotto l'influenza dei raggi e che permette di immettere in circolo prodotti della loro secrezione in quantità maggiore al normale.

Aggazzotti e Balli, irradiando, in animali da esperimento e nell'uomo, il pancreas, le surrenali ed altri organi e seguendo il comportarsi del tasso glicemico, hanno riscontrato risultati variabili, consistenti ora in diminuzione ed ora in aumento del tasso glicemico, non riferibili ai varii organi, sottoposti ad irradiazione. Secondo gli AA. questa diversa reazione è da attribuire all'eccitamento contemporaneo di vari organi e al prevalere dell'attività dell'uno o dell'altro secondo lo stato di eccitabilità, di irrorazione sanguigna, ecc.

Maselli (27), irradiando, a piccole dosi, la tiroide dei cani, ottenne costantemente aumento del tasso glicemico nelle prime due ore successive alla irradiazione. Ceresole (28), praticando irradiazioni ad alte dosi sull'addome di conigli, otteneva nelle due ore successive un forte aumento della glicemia. Ferrari (29), recentemente in ricerche istituite per nostro consiglio sulle variazioni della glicemia, nei conigli sottoposti ad irradiazioni a forti dosi, ha potuto confermare che le irradiazioni, praticate su qualunque zona del corpo, producono un aumento notevole del tasso glicemico persistente due, tre ore dopo.

Non crediamo opportuno diffonderci oltre su quanto è stato fatto nei riguardi dell'azione biologica dei raggi X, ci limitiamo piuttosto a ricordare i dati più importanti che la letteratura registra e che riteniamo connessi con la natura delle nostre ricerche.

Strauss (30), studiando l'influenza dei raggi sulle sostanze lipoidee, ha riscontrato, in seguito all'irradiazione, aumento della colesterina nel siero di sangue ed ha ammesso che il fenomeno rassomiglia a quanto accade per opera del cloroformio e dell'alcool.

Roffo e Correa (31), determinando il contenuto di colesterina del sangue in ammalati ed animali portatori di tumori, dopo l'applicazione dei raggi X, hanno riscontrato una diminuzione di colesterina che si verificava solo quando l'irradiazione si portava sul tumore.

Bonanno (32) ha pure riscontrato aumento della colesterina del sangue nella roentgen-castrazione ovarica per la cura dei fibromi, similmente a quanto avviene dopo la castrazione chirurgica utero-ovarica (De Bella) (33). Questo

---

(27) I Problemi della Nutrizione, 1924.
(28) Atti Soc. Lomb. Sc. Med. e Biologiche, vol. XIV, fasc. I.
(29) In corso di pubblicazione.
(30) Cit. da Radiologia Medica, 1922.
(31) Bull. Soc. Chim. Biol., maggio 1922.
(32) Radiologia Medica, 1925.
(33) Rivista Italiana di Ginecologia, 1924.

aumento dura anche per molto tempo dopo il trattamento Roentgen, e secondo l'A., sarebbe dovuto all'involuzione ovarica, consecutiva all'azione dei raggi.

Per quanto riguarda l'irradiazione della milza, mentre numerosi sono i dati raccolti nella letteratura e che si riferiscono al tempo di coagulazione ed agli elementi figurati del sangue, solo qualche accenno riguarda il comportamento della colesterina del sangue. Soper (34), che avrebbe seguito il modo di comportarsi della colesterina prima e dopo l'irradiazione col mesotorio, non ebbe a riscontrare variazioni, degne di nota.

Con le presenti ricerche noi ci siamo proposti di seguire le variazioni quantitative della colesterina del sangue, determinatesi dopo l'irradiazione della milza, allo scopo non solo di indagare se la milza esercita un'influenza sulla concentrazione della colesterina del sangue, ma anche se vi concorre con una funzione di produzione o di accumulo della colesterina.

Tecnica adoperata e protocolli.

La tecnica usata nella radioterapia della milza è la seguente:

Irradiazione: Apparecchio Cardolle — tubo Coolidge — 35 SE — 2 MA 025 Zn di filtro, durata 4'-12', come sarà indicato nei singoli casi.

Per la determinazione della colesterina abbiamo adoperato il metodo colorimetrico seguente: Due cc. di sangue intero florurato si aggiungono in un imbuto a rubinetto a cc. 13 di una soluzione di soda caustica al 0.5 % in alcool a 60° ed a cc. 15 di etere solforico. Si agita leggermente e si lascia in riposo fino alla separazione dell'etere. Allontanata la parte acquosa sottostante, si lava per due volte l'etere con circa 20 cc. di acqua distillata. L'etere rimasto, in cui è disciolta la colesterina, si raccoglie in una beuta; l'imbuto a rubinetto si lava con nuovo etere, che si aggiunge a quello precedente evaporando a bagnomaria. Il residuo di aspetto grassoso. viene ripreso con 5 cc. di cloroformio purissimo, avendo cura di adoperarlo poco alla volta per lavare bene il recipiente, e raccolto in un tubo da saggio. Si aggiungono cc. 2 di anidride acetica, tre gocce di H_2SO_4 concentrato e si lascia per un quarto d'ora al buio a 37°, perchè avvenga la reazione di Liebermann. Si procede quindi alla lettura sul colorimetro di Autenrieth e Funk paragonando la tinta verde assunta dal liquido in esame con quella campione.

I dosaggi sono stati praticati sempre a P. digiuno, per evitare l'eventuale influenza del cibo sul tasso colesterinico del sangue.

Il prelevamento del sangue si faceva prima dell'irradiazione e dopo 30 minuti, un'ora, due, tre, 24 ore, ecc.

(34) L. c.

Numero	DATA	Tempo d'irradiazione	Grandezza della milza	DIAGNOSI	Età	COLESTERINEMIA ‰ Prima dell'irradiazione	Dopo l'irradiazione ½ ora	1 ora	2 ore	3 ore	24 ore	4 giorni
1	18-VII-1925	4 minuti	normale	Ischialgia	35	0.75	2	2.25	0.85	0.90	0.75	0.80
2	24-VII-1925	"	"	»	45	0.76	2.60	0.77	0.80	0.78	0.86	0.90
3	28-VII-1925	"	"	Esito di pleurite	42	0.96	2	2.10	1.25	0.76	0.62	0.86
4	10-VIII-1925	"	"	»	17	0.70	0.93	1	1	1.3	0.61	0.67
5	16-VIII-1925	"	"	Emiparesi destra	32	0.76	2	0.66	0.81	0.76	0.58	0.70
6	25-VIII-1925	"	"	Bronchite diffusa	46	0.86	2.58	0.86	0.86	0.70	0.78	0.80
7	30-IX-1925	"	"	»	49	1.10	2	2.10	1.35	0.90	1	0.96
8	30-IX-1925	"	"	Aortite	54	1.06	2.90	0.96	1.10	1	0.90	0.86
9	10-X-1925	"	"	Ascesso polmonare	41	0.48	0.50	0.52	1.20	0.50	0.60	0.58
10	15-X-1925	"	"	Ischialgia	26	0.75	2.68	0.95	0.85	0.63	0.60	0.65
11	26-X-1925	"	piccolo tumore di milza	Malaria cronica	32	0.72	2.10	0.66	0.81	0.76	0.68	0.70
12	8-XI-1925	"	"	»	41	0.85	2.60	0.77	0.84	0.73	0.76	0.76
13	14-XI-1925	"	"	»	28	0.95	1.80	2	1.45	0.76	0.86	0.95
14	18-XI-1925	"	"	»	32	1.05	2.10	1.76	0.90	0.95	0.95	0.98
15	20-XI-1925	"	"	»	19	1.15	1.70	2.05	1.03	0.90	0.85	1
16	4-XII-1925	12 minuti	grosso tumore di milza	Splenomegalia	32	1.20	5.52	5.82	6	1.05	1.05	1.15
17	6-XII-1925	"	"	»	26	1.41	4.82	5.60	4.20	1.30	1.10	1.15
18	10-XII-1925	"	"	»	44	0.76	1.96	1.82	2.54	1.05	0.90	1
19	15-XII-1925	"	"	Leucemia	30	0.86	1.60	3.40	2.14	1.10	1.05	—
20	20-XII-1925	"	"	»	42	0.95	2.35	4.02	3.10	1.40	1.25	—

Dall'esame dei dati raccolti risulta evidente che l'applicazione dei raggi X, a piccole dosi, sulla milza determina variazioni, degne di nota, nel contenuto della colesterina del sangue.

Queste variazioni consistono, nel maggior numero dei casi, in un aumento di colesterina, che segue immediatamente l'irradiazione ed è massimo dopo 30 minuti, un'ora; mentre comincia a diminuire nella seconda ora per ritornare alla terza ora al valore iniziale o quasi.

Solo in qualche caso specie se la milza è molto ingrandita e la durata dell'applicazione dei raggi è stata protratta fino a 12 minuti, il tasso colesterinico del sangue perdura aumentato fino alla 2ª ora, ritornando però al valore normale sempre alla 3ª ora.

Dopo 24 ore dalla irradiazione e nei giorni successivi l'esame del sangue non presenta alcun aumento del tasso colesterinico.

Che l'aumento della colesterina nei casi suaccennati debba attribuirsi alle

applicazioni dei raggi X sulla milza si deduce dalla rapidità con cui aumenta e diminuisce la quantità di colesterina del sangue dopo l'applicazione dei raggi.

Ma per quale meccanismo avviene questo aumento di colesterina dopo l'influenza dei raggi? È ammesso, come abbiamo già accennato, che la milza prende una parte molto attiva nel metabolismo colesterinico; resta ancora a definire in che modo vi prenda parte, se con funzioni colesterinogene, come ammettono alcuni AA., o pure sotto altra attività.

I risultati da noi ottenuti nelle presenti ricerche dimostrano che l'aumento della colesterina nel sangue segue immediatamente l'irradiazione e scompare già dopo poche ore senza più ricomparire.

Questi risultati si potrebbero mettere in relazione allo stimolo che i raggi portano sulla milza, la quale subendo un'azione eccitante aumenta i suoi movimenti liberandosi rapidamente della colesterina in essa contenuta e riversandola nel sangue.

D'altra parte è ovvio ammettere che sotto questo stimolo la milza aumenta l'attività propria delle sue funzioni; e se fosse quindi un organo produttore di colesterina aumenterebbe la sua produzione dando luogo ad un aumento di essa nel sangue, persistente per tutto il tempo in cui dura lo stato di maggiore attività. Ciò che non avviene in nessuno dei nostri casi.

Inoltre abbiamo sopra accennato all'aumento della colesterina del sangue dopo la splenectomia, all'aumento della colesterina della milza in seguito all'introduzione sperimentale di colesterina; queste osservazioni non depongono certamente per una funzione colesterinogena della milza, ma piuttosto per una probabile funzione di accumulo.

Ora se a questi risultati si aggiungono quelli ottenuti nelle nostre ricerche possiamo concludere che, almeno allo stato attuale delle nostre conoscenze, resta sempre incerta la funzione della milza di neoformazione di colesterina e si hanno dati per ammettere una probabile funzione di accumulo.

Tuttavia devesi però riconoscere che la milza giuoca una parte molto importante sul ricambio della colesterina.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA DELL'OSPEDALE REGINA ELENA - TRIESTE.
Direttore primario: dott. E. FERRARI.

Rara calcolosi intraepatica

per il dott. CARLO ALBERTO LANG, aiuto.

La constatazione a tutti nota che in operati delle vie biliari dal drenaggio dei dotti epatici fuoriescono spesso calcoli o frammenti di calcoli ha fatto pensare ad una importanza delle calcolosi intraepatiche su cui è merito del Beer (1) avervi insistito. Ma d'altra parte, se questa è venuta a essere sminuita negli anni successivi, credo, che non la si debba svalutare e pensare senz'altro coll'Aschoff (2) che la presenza dei calcoli di pigmento e calce è ben poca cosa, perchè, trovandosi nei dotti intraepatici, per la loro piccolezza e molle consistenza non possono produrre delle complicazioni cliniche. Questo è il motivo che contribuirà a non fare accettare per assoluto quanto riguarda il giudizio poc'anzi riferito, mentre per il caso peculiare che descriverò, questo sarà, dopo il lavoro del Beer, nella letteratura mondiale ricercata fino ad oggi, raro riscontro.

Dopo il caso di Vachell e Stevens (3) infatti, in cui furono trovati 520 calcoli del peso complessivo di grammi 1378 in parecchi ascessi e in dotti dilatati, troviamo menzionata la calcolosi intraepatica con calcoli di una certa dignità in Hawkes (4) nel 1906, nel 1907 dal Kocher (5), nel 1910 dal Draper (6), nel 1911 dal Noguchy (7), nel 1913 dal Courvoisier, il quale nella sua statistica ne cita uno solo, nel 1914 dal Sieber (9). Da allora fino ad oggi la letteratura tace, a voler prescindere dal Conradi che su 97 casi l'ha trovata in cinque e dal Hühnerhoff che su 85 casi l'ha riscontrata una volta, come il Hesse su 378. Il fatto poi che nessuno dei casi dopo quello del Vachel e Stevens parla di un numero così cospicuo di calcoli di una certa grandezza, ma unicamente di calcolosi intraepatica caratterizzata o da sabbia calcolosa o da piccolissimi concrementi o di un solo calcolo voluminoso (Noguchy) mi hanno indotto a far conoscere i particolari del caso.

Devo però ben precisare a questo riguardo e ben premettere che il lavoro non deve in nessun modo contribuire a diffondere un'opinione pur esistita, che cioè siccome una bile alterata porta in tutto il sistema biliare a formazioni di depositi e calcoli, per questo si giustifichi da parte dei chirurghi una maggiore riluttanza per l'ectomia (Kehr, rispettivamente Umber, in Kraus e Brugsch 1923).

Senza volermi addentrare in dati statistici sul presentarsi di questa affezione, la quale si presenta pur tuttavia con una certa frequenza come sabbia calcolosa o come calcoli biliari, riferirò a mo' d'esempio dei dati riguardanti

le autopsie di questo Istituto e quanto riguarda la mia personale esperienza. Su un materiale di 25,154 autopsie, la calcolosi intraepatica appare sette volte ed in questo numero è compreso il caso che è oggetto della mia pubblicazione. Onde far risaltare maggiormente la frequenza di questa malattia dai reperti di autopsia nei quali la calcolosi in genere è risultata come causa della morte, riproduco il seguente specchietto:

Numero Autopsie	Anno	Colelitiasi causa morte	Epatolitiasi
938	1900	0	0
883	1901	2	0
858	1902	1	0
872	1903	0	0
1012	1904	0	0
1024	1905	2	0
1009	1906	1	0
984	1907	0	0
1041	1908	2	0
1021	1909	4	0
972	1910	1	0
1158	1911	2	0
1146	1912	1	0
1066	1913	4	0
889	1914	2	0
1020	1915	4	0
848	1916	2	0
1111	1917	5	0
1004	1918	7	0
880	1919	9	0
891	1920	8	0
874	1921	4	0
878	1922	1	1
8881	1923	5	3
966	1924	7	3
928	1925	13	0
25154	—	87	7

Il vasto materiale di autopsie su esposto concorre ad avvalorare il caso nella sua rarità che collima, come già detto, col raro riscontro nella letteratura mentre d'altra parte è in evidente contrasto, per quanto riguarda la sua frequenza, colle cifre citate dal Beer (8 %). La percentuale riferita dalla nostra statistica è di gran lunga inferiore all'uno per mille, cifra, che si avvi-

cina molto di più a quella del Kehr uno per mile (l. c.) pur essendone di molto inferiore, fatto questo, che con una certa cautela ci fa ritenere possibile l'intervento di fattori la cui azione può esplicarsi nei paesi settentrionali (poca nutrizione col riso?) e non a Trieste.

La storia nosologica ed il reperto d'autopsia, e quello istologico nonchè quello biochimico del caso in parola è il seguente:

Il paziente, uomo sulla quarantina, accolto il 10 marzo 1922 nella X divisione chirurgica (1) presentava un tipico attacco di colelitiasi: ittero, febbre, dolori all'ipocondrio destro, addome meteorico, non trattabile, regione della cistifellea dolorabile, orine biliari, feci acoliche. Dall'anamnesi nient'altro che la malattia esistente da venti anni. Notevole miglioramento verso la fine del mese e l'8 aprile 1922 viene operato in etero narcosi dal dott. Gandusio di colecistectomia. All'operazione, come rilevasi dalla storia clinica, la superficie inferiore del fegato si presentava tenacemente aderente allo stomaco, duodeno e colon trasverso. Con difficoltà si riescì a sbrigliare dalle sue aderenze la cistifellea, piccola ed immurata quasi dalle aderenze del parenchima epatico, a tal punto che la sua superficie inferiore formava con quella inferiore del fegato un piano diritto senza alcuna sporgenza. Fu impossibile estirpare la cistifellea anche perchè i rapporti anatomici erano tanto oscuri da non poter far mettere in evidenza le grandi vie biliari. Si stomizzò la cistifellea, si tolse un gran numero di calcoli (oltre 60) grandi come noccioli di ciliegia e poi s'introdussero due tubi di drenaggio; due zaffi in cavità, sutura delle pareti.

Durante il decorso postoperatorio con gravi segni d'insufficienza cardiaca, dispnea e cianosi. Due giorni dopo segni di peritonite, dopo quattro giorni esito letale.

Dell'autopsia (N. 311/34-22) riferirò i principali dati: Cadavere con tinta subitterica con ferita laparatomica all'ipocondrio destro, zaffata. All'apertura del torace i polmoni non si retraggono completamente, aderenze tenaci fra pleura parietale e viscerale a sinistra, lievemente enfisematosi i lobi superiori dei polmoni. Focolai di bronco-polmonite ipostatica ai lobi inferiori. Cuore un po' ingrandito unicamente per lieve dilatazione ed ipertrofia del ventricolo destro. Aorta con rare placche di ateromasia.

Nel cavo addominale si nota: le anse intestinali fortemente meteoriche e iniettate ricoperte abbondantemente di essudazione fibrinosa purulenta in qualche punto già organizzata e che fa aderire ansa con ansa, margine inferiore e faccia inferiore del fegato col colon trasverso e colla regione pilorica dello stomaco. La cistifellea è stata aperta e per lo stoma passa il drenaggio. Tutto intorno a questo letto operatorio pesca lo zaffo. La parete della cistifellea è notevolmente ispessita e la sua mucosa ha un aspetto rosso scuro senza però presentare nè ulceri nè decubiti. La mucosa duodenale appare ricoperta da scarso muco, ed ha un aspetto grigio sporco chiaro. Penetrando colla sonda per la papilla del Vater ed aprendo il coledoco questo risulta perfettamente pervio. Il fegato oltre ad avere il periepate ispessito specie alla faccia inferiore dei lobi mediani, dà la sensazione, quando si palpa dalla cavità addominale, di un sacco ripieno di grossi pallini. Il dotto cistico è pervio, l'epatico proprio alla sua biforcazione si mostra pieno di calcoli. Alla superficie di taglio, il fegato presenta i dotti biliari intraepatici maggiori enormemente dilatati, ripieni di calcoli misti di varia forma e della grandezza media da quella di un pisello a quella di una grossa ciliegia. Non sono sovrapposti, ma disposti in serie lineare, a cavallo anche delle diramazioni dei dotti in modo da riprodurne la forma. Detti caratteri sono più spiccati nel lobo sinistro che al destro. I calcoli in numero di 258 sono irregolarmente faccettati, rotondeg-

(1) Debbo alla cortesia del dott. GANDUSIO, e gliene rendo grazie, le notizie sui dati clinici.

gianti globosi. La loro consistenza è alquanto friabile ed i calcoli sezionati si dimostrano come i più comuni calcoli di pigmenti biliari, calce e colesterina, questa ultima estratta col metodo del cloroformio. Hanno una corteccia formata dalla combinazione calcica del pigmento..., corteccia non uniformemente disposta ma maggiormente ispessita verso qualche faccia; non hanno nucleo tipico.

Le feci nel crasso sono ipocoliche non acoliche.

La siero diagnosi Widal come l'emocoltura fu negativa per tifo e paratifi. Il prelevamento e la coltura fatta dalla cistifellea ha dato esito positivo per colture pure di b. coli. L'orina ha dimostrato presenza di bilirubina, urobilina e di acidi biliari (prova dello Hay). La reazione bilirubinica nel siero, secondo Hijmans van den Berg, è risultata pronta, diretta e secondo il metodo del Hammarsten, utile solo per grandi oscillazioni dello spettro bilirubinico, pure pronta diretta con un tasso di uno su 35000, dunque con un siero ricco di più di quattro unità di bilirubina.

L'esame istologico del fegato, a prescindere dalla descrizione dettagliata del reperto miscroscopico della cistifellea e dei dotti del Luscka, che presentavano un comune reperto come un approfondimento ed una abbondante infiltrazione parvicellulare circoscrivente i dotti, cosa ben spiegabile, ha dato il seguente risultato:

(Ematossilina eosina). (Vedi tab. 1, fig. 1).

Il connettivo interlobulare che nell'uomo a differenza di altri animali e specie del maiale è pochissimo evidente e riveste il lobolo solo in alcune parti, colpisce per la sua preponderanza. Acquista il carattere di un vero e proprio spesso manicotto attorno a più acini ed è presente in parecchi punti del preparato. Data la sua estensione, la sua forma tutt'altro che triangolare e non presente ai vertici dei lobuli epatici questo connettivo non è altro che un aumento di quello interlobulare con una alterazione nella forma per l'aumento di volume e quindi nella diagnosi differenziale da giudicarsi non come spazio di Kiernan normale vero e proprio. Detti manicotti contengono dotti, vasi piccoli ripieni di sangue e spazi linfatici dilatati. Qua e là questo connettivo mostra qualche accumulo linfocitario e isolatamente uno scarso carattere di giovanilità per la presenza di clasmatociti e fibroblasti. Nel complesso, la struttura acinosa è conservata, la disposizione radiata in doppia serie è mantenuta, ma quello che colpisce è come nel loro complesso le travate epatiche sono dissociate in modo un po' irregolare e maggiormente al centro ove c'è il maggior accumulo di pigmento. Difatti i lobuli epatici non sono più così rotondi come al normale e la vena centrale è un po' eccentrica. Inoltre per la dissociazione delle cellule epatiche, gli spazi linfatici sembrano aumentati di volume. Conseguentemente i limiti cellulari delle singole travate non sono bene conservati, le cellule epatiche spesse sono di diverso volume e forma, piccole quelle, dove è maggiore la stasi biliare. Il volume da 22 a 25 μ di lunghezza da 18 a 20 μ di larghezza è conservato solo in alcune singole. In molte il protoplasma è torbido. I nuclei voluminosi sono rari, rari quelli con due nucleoli, rari quelli del volume di 6 μ e con rete cromatica ben distinta perciò la colorazione nucleare per molte di quelle cellule e scarsa, se non del tutto assente, laddove troviamo qualche massa protoplasmatica con numerosi vacuoli. Questi reperti sono più accentuati al centro ove la cellula epatica è quasi irriconoscibile per la sua forma. È qui, dove alcune cellule epatiche sono notevolmente infarcite di pigmento, carattere che va diminuendo notevolmente verso la periferia dell'acino pur esistendo ivi il pigmento in masse anormali in qualche raro punto come al centro. Nel centro degli acini il dissociamento strutturale è notevolmente marcato e fra le cellule vi è detrito necrotico, pigmento con varie gradazioni dal bruno fino al bruno verdastro opaco e alcuni lifociti senza che questi abbiano una speciale disposizione a guisa di pseudo-tubercoli (tifo, ecc.). Il pigmento è disposto in modo granulare e in grossi e spessi blocchi solidi specie nei dotti biliari dilatati prendendo l'aspetto di veri e propri trombi biliari. Le cellule del Kupffer risaltano bene con la loro varia forma allungata, a fuso o

irregolarmente rotondeggiante. Il nucleo è ben conservato così pure il citoplasma per il maggior numero di esse. Però ove maggiori sono le alterazioni delle cellule epatiche anche ivi le cellule del Kupffer sono alterate mostrando una dissoluzione del protoplasma. Non vi si distingue da parte di queste cellule eritrofagocitosi (Paskis). Oltre ai veri e propri endoteli si notano cellule che apparentemente coi capillari non hanno da fare (ciò negli acini meglio conservati) e che sono rotonde e più grandi dei leucociti e prevalentemente mononucleari col nucleo che sembrerebbe spinto alla periferia. Credo di non sbagliare se considero questi elementi come gli istiociti di Aschoff. Si rileva inoltre un lieve versamento sanguigno là dove maggiori sono le alterazioni strutturali. In nessun punto si notano mitosi, nè rigenerazioni dei capillari (vedi Eppinger, *Ittero nel tetano*).

I dotti biliari di maggiore calibro (intraepatici) presentano le pareti ispessite, carattere che si rileva anche nei dotti più piccoli; nei più grandi non si riscontra alcuna fibrocellula e il connettivo della tunica costituisce l'ispessimento delle pareti acquistando in qualche punto un carattere ialino. Il lume è dilatato nel maggior numero di esse. L'epitelio di rivestimento ha cellule piramidali prevalentemente con l'apice in basso, si tingono bene, hanno protoplasma granuloso e il nucleo posto nella parte media e inferiore del corpo cellulare.

Il contenuto dei dotti biliari è costituito da detrito, scarso muco e da qualche corpuscolo rosso. Non si notano diverticoli.

Alla colorazione elettiva dei capillari biliari col metodo Eppinger (vedi Tab. 1, fig. 2) si nota che in genere i capillari biliari sono dilatati e presenti là dove il parenchima epatico ha subìto le minori alterazioni strutturali.

Nelle zone invece, ove il parenchina è sede delle gravi alterazioni descritte, ivi non sono reperibili, quelli riscontrati non hanno che in pochi un aspetto lineare, mentre per la gran maggioranza l'aspetto è crestoso. A quasi tutti fanno capo i prolungamenti laterali e i diverticoli, sia lunghi sia corti, simili nel complesso a bacche col peduncolo.

In non pochi diverticoli di uno stesso dotto, alcuni hanno un calibro regolare, altri sproporzionato mentre il capillare stesso (tali sono la maggioranza) presenta varicosità tanto da dare in alcuni tratti al dotticino l'aspetto salsic cioide. Quest'ultimo aspetto appare evidente in prossimità e quasi dentro le cellule epatiche meno tinte e prive di nucleo. Alcune di queste varicosità non sono interpretabili per l'aspetto del loro fondo come fondi ciechi, ma come rotture del capillare slabbrato nella varicosità. Non mancano però dei capillari di aspetto normale, hanno sede però quest'ultimi distale, alla periferia, dei centri delle maggiori alterazioni.

Il metodo elettivo Achucarro (vedi Tab. II, fig. 3) per la colorazione delle « Gitterfasern » del fegato dimostra il loro intreccio nei due grandi pilastri del connettivo da quello centrale a quello interlobulare ed anzi permane là dove maggiori sono le alterazioni parenchimali già descritte. Se un aumento esiste di dette fibre, carattere difficilmente apprezzabile nel caso in parola perchè se mai poco spiccato, è dovuto all'aumento del connettivo per cui non vorrei dire che esista un maggior quantitativo di Gitterfasern sproporzionato all'aumento del tessuto collageno.

Il Van Gieson conferma il reperto poc'anzi descritto nel preparato con l'ematossilina eosina e precisamente con fibre di color rosso ciliega aumentato attorno ai maggiori dotti dilatati penetranti in modo evidente fra acino e acino, in qualche punto più giovani per la presenza di elementi corpuscolari connettivali.

La ricerca per il ferro (vedi Tab. II, fig. 4) nei preparati istologici fu eseguita, data la possibilità di combinazioni del ferro sia con la reazione del Perl col ferro cianuro e acido cloridrico sia con la reazione del Turnbull trattando prima i preparati col solfuro d'ammonio e poi col ferro cianuro e acido cloridrico. Una notevole differenza fra uno e l'altro metodo non si è notata, ma una differenza di lieve grado, cioè in più, si è manifestata nei tagli trattati

prima col solfuro d'ammonio. Molto del pigmento si è dimostrato per emosiderina abbondante in punti in cui non era stata repertata coll'ematossilina eosina. A differenza del fegato normale che contiene ferro solo, in piccole quantità e unicamente nelle cellule del Kupffer, mai nelle cellule epatiche, qui è stato riscontrato con la morfologia più varia sia in forma di distinti rotondi dischetti, della grandezza massima di un corpuscolo rosso, sia in forma granulare pulvurulenta al di fuori anche dal parenchima vero e proprio. Quello che colpisce nei preparati suddetti è che i maggiori accumuli di pigmento biliare si sono punto o debolmente tinti con la reazione, e ciò vale in ispecie per i trombi biliari.

Ad onta della presenza anormale di vacuoli nelle cellule epatiche in rapporto prevalentemente al contenuto di glicogene nelle stesse, dato il decorso clinico della malattia, date le gravi alterazioni parenchimali nei tagli di fegato, è stata fatta la ricerca dei grassi coi tre principali metodi differenziali: con quello del Sudan, con quello del rosso scarlatto, e con quello del Nilblau. Dal complesso dei preparati se la presenza dei grassi che risultano è spiegabile, dato il grave processo settico infettivo e quindi anche tossico, la presenza di detti grassi in sì abbondante quantità (vedi Tab. III, fig. 5) non ha, io credo, una patogenesi così semplice come nelle diverse più comuni infiltrazioni grasse; il complesso delle ricerche che descriverò dovrebbe confortare il mio giudizio.

Col Sudan III (vedi Tab. III, fig. 5) si rileva un accumulo di grasso irregolarmente disposto a zone ed in queste l'infiltrazione è molto accentuata; quando è il centro degli acini, quando è la periferia, in cui il grasso è disposto in forma di un punto o quello di una goccia grande come un corpuscolo rosso; il colore di detto grasso è rosso arancio, molto lucente.

Col rosso scarlatto il reperto è pressochè uguale, se mai con tinta rosso scura ed anche giallo bruna, mentre col Nilblau la tinta è invece di un bel color rosa.

Nello studio del caso manca la ricerca delle birifrangenze col microscopio polarizzatore, resa incerta dall'indurimento dei preparati in formalina. Per cui limitandoci ai puri reperti ottenuti è precisamente alla qualità dei colori, alla forma del grasso esclusivamente in goccie, dovremmo ammettere una prevalenza dei grassi neutri, degli eteri della colesterina ed anche, non escluso delle mieline che, secondo Dietrich e Kavamura, dovrebbero rientrare negli eteri della colesterina.

Non volendoci però addentrare in uno studio biochimico a questo riguardo purtroppo manchevole della ricerca della polarizzazione, studio in cui una questione parrebbe ancora dibattuta (rientrano le mieline negli eteri glicerici?) ma limitandoci ad un giudizio poco esteso epperò sufficiente per la richiesta anatomo-patologica, possiamo indubbiamente affermare un aumento marcatamente patologico di grassi neutri, eteri glicerici ed eteri della colesterina (aumento notevole e prevalente nei punti di maggiori alterazioni istologiche), e con ciò forse contribuire ad allargare le ricerche di questo organo, il quale nel caso in parola ha avuto come effetto d'una colelitiasi cronica l'ittero e la sua stasi, e conseguentemente o di pari passo, un'infiltrazione grassa grave che ha avuto luogo nelle cellule epatiche succhiate di tutto il loro zucchero per una grave causa tossica.

Voglio dire che con l'ittero e quindi oltre che colle alterazioni istologiche di origine meccanica si sviluppava parallelamente una grave intossicazione del fegato, quindi un disturbo nel ricambio degli idrati di carbonio un'anarchia

nelle principali funzioni dell'organo, un impoverirsi di zucchero delle cellule epatiche con susseguente una sostituzione del glicogeno con del grasso trasportatovi per parte di leucociti (Weigelt). Purtroppo il nostro caso è deficiente di uno striscio di sangue che avrebbe potuto dimostrare la presenza di leucociti con vacuoli già definiti dal Weigelt quali trasportatori del grasso nelle epatosi.

Credo di non errare, quando confrontando i dati sperimentali e clinici di altre malattie decorrenti con intossicazione, io alluda con una certa insistenza al potere svelenatore dell'organismo collo zucchero di riserva (iniezione endovenosa di zucchero negli avvelenamenti da funghi, ecc.), e questa funzione svelenatrice mi è di base per emettere nel caso in parola l'ipotesi dell'esistenza di un grasso patologico nel fegato, grasso costituito non solamente da mieline quindi, autoctono, ma anche da altri grassi certamente trasportati.

Concludendo, se noi sulla base dei dati anatomo-patologici ed istologici vogliamo fare una critica del caso, in merito alla sua patogenesi e alla sua essenza, anche per portare un contributo con questi casi così manifesti, e con reperti istologici così evidenti ai problemi tanto discussi dalla patologia epatica, dobbiamo rilevare in prima linea le colture positive per coli della cistifellea, l'aumento delle ghiandole mucipare nella stessa, poi i calcoli composti di bilirubina e calce, la diazo nel siero discretamente forte, diretta e pronta, l'urobilina, gli acidi biliari e la bilirubina presenti nell'orina ed infine le gravi alterazioni istologiche dei trombi biliari nel fegato, dall'infiltrazione grassa spiccata fino alla presenza patologica di ferro sia intra che extra cellulare, colla disposizione morfologica già descritta ed assente quasi del tutto nei grandi depositi di bile (trombi). La coltura positiva della cistifellea per il coli patogeno, il reperto dell'aumento delle ghiandole mucipari fanno ammettere assieme al reperto della calce nei calcoli, la flogosi indubbia come concausa predominante della colelitiasi vera e propria. L'infezione flogistica penetrata probabilmente nei dotti del Luska ha causato col tempo e per continuità e per contiguità la grave pericolecistite causa di gravi difficoltà dell'atto operatorio.

La flogosi infettiva la quale ha agito sulle vie biliari, non è però progredita per le piccole vie biliari in tal grado da essere pari a quella delle grosse vie e da produrre una vera e propria infezione ascendente suppurativa; difatti dall'esame istologico non ci risulta un riscontro per tale fatto ma invece dei dati più facilmente ascrivibili ad una stasi ed ad un'infiammazione asettica, per cui riterrei la flogosi delle vie biliari di carattere nettamente diverso da quella intraepatica limitando quindi la flogosi infettiva prevalentemente ed unicamente alle grosse vie biliari. L'esperienza però insegna che non tutte le flogosi sono seguite da formazioni di calcoli (empiemi della cistifellea) e per quanto sprovvisto il caso del tasso colesterinico nel sangue, non vorrei ammettere una sola flogosi quale causa della colelitiasi, sulla base dei calcoli di bilirubina e calce, ma ammetterei un altro fattore che il Beer nel suo lavoro non ha più che tanto definito; e precisamente quello di cui la patologia dei calcoli si è arricchita per la biochimica, cioè quello di una bile più ricca di colesterina su base discrasica. Se è vero che qui mancano i calcoli puri di colesterina, pure la testimo-

nianza del suo reperto nei calcoli ci dimostra che questa non è mancata nella loro formazione. Per cui nel caso in parola, riterrei di ammettere che il fattore preesistente della bile più ricca di colesterina l'ha da un lato fatta precipitare facendola cristallizzare ed adagiare di pari passo a quello, che dall'altro lato la flora dei b. coli andava facendo e cioè la distruzione degli agenti solubilizzanti del pigmento (acidi biliari e colati) per cui mancata al pigmento la protezione colloidale, questo è stato precipitato e trascinato nel precipitare; ben premettendo che il fattore preesistente dell'aumento della colesterina nella bile abbia come causa, ad onta delle esperienze negative di Goodmann, una ipercolesterinemia di origine esogena probabilmente alimentare, fattore già accennato, ed una ipercolesterinemia di natura endogena prodotta dall'apparato reticolo endoteliale ormai da molti già ritenuto vero centro della colesterinogenesi.

Iniziatasi dunque la formazione dei calcoli il processo si è ripetuto numerose volte fino a quando calcoli si son formati, adoperando la frase dello Schuppel, « dove c'è bile ».

Per cui esclusa una migrazione retrograda di calcoli per ovvie ragioni, io giudico che con diverse *poussées*, le iniziali nei dotti extra epatici accompagnate dall'intervento del b. coli, si è andata formando la causa di tutti quei numerosi calcoli a distanza, nei dotti intraepatici senza che in questi il b. coli abbia agito direttamente, del quale fatto ne abbiamo prova nella mancanza di un reperto istologico per un processo essudativo pari all'entità e al numero dei calcoli; quindi assenza di un testimonio, per una formazione di questi con un processo patogenetico identico a quello avvenuto nella cistifellea. Per cui debbo ammettere che come il focolaio flogistico infettivo e distante dai dotti intraepatici in quella bile così costituita, per un fenomeno colloidale, quello delle « precipitazioni ritmiche », ha dato luogo alla formazione dei calcoli, così l'onda progressiva delle « precipitazioni ritmiche », è bastata per produrre i calcoli intraepatici senza che per questi sia intervenuto direttamente l'agente infettivo, il quale è rimasto localizzato ed ha agito in un punto extraepatico, del vasto ambiente colloidale della bile.

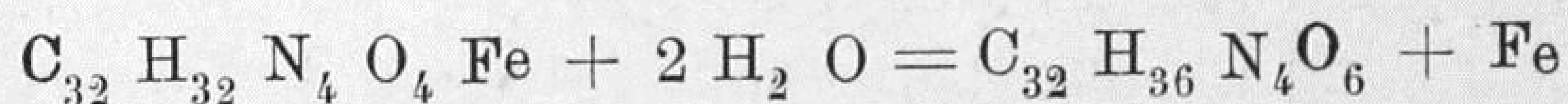
La diazo evidentemente positiva diretta pronta, gli acidi biliari, la bilirubina, l'urobilina nell'orina assieme al reperto delle rotture dei capillari biliari parla in modo indubbio per la natura dell'ittero meccanico da stasi ed in questi reperti va rilevato che l'urobilina è stata presente nell'orina, pur avendosi delle condizioni d'ambiente per cui nell'intestino poco di quanto era destinato ad urobilina, venisse versato. Notevole il particolare che, pure esistendo l'ittero da parecchio tempo, non ha avuto la prevalenza nel siero una bilirubina che non aveva passato, non voglio dire il fegato ma le cellule epatiche (è nota la controversia se solo le cellule epatiche o anche le cellule del Kupffer e con loro qualche altro organo siano i veri formatori della bile vera e propria; questa funzione parrebbe dalle ultime ricerche riservata alle sole cellule epatiche).

È qui che forse l'unico dubbio che ci potrebbe assalire quello dato dall'apparentemente non giustificabile mancato prevalere di una bilirubina non ela-

borata dalle cellule epatiche, quando queste istologicamente sono apparse in più punti notevolmente alterate, a mio modo di vedere, deve essere facilmente superato dallo stesso reperto istologico (trombi biliari, rotture di capillari, ittero e fatti più gravi migliorati prima dell'atto operatorio).

Per cui dovremmo ammettere un versamento così copioso di bile già elaborata dal fegato e quindi una saturazione del sangue con questa, per cui quella scarsa di nuova formazione non poteva prevalere su quella risultataci poi dal siero con la diazo pronta diretta.

Quale significato da dare ai trombi biliari nel caso in parola? Non credo quello di una bile pleiocromica come in un ittero emolitico, ma a mio parere, quello vero e proprio di calcoli microscopici. E giudico di non motivare a torto la mia asserzione col reperto istologico del ferro il quale è abbondante sia entro le travate epatiche sia fuori delle stesse, sia nelle cellule del Kupffer e col fatto che nei così detti trombi la reazione del ferro è assente o se esiste questa è appena percettibile solo in una evidentemente notevole minoranza dei trombi. Per cui ammessa la bilirubina derivante dall'ematina dopo la scissione del ferro e assorbimento di acqua,



$$C_{32} H_{32} N_4 O_4 Fe + 2 H_2 O = C_{32} H_{36} N_4 O_6 + Fe$$

(da Eppinger)

bene a giorno della minima eliminazione di tutto il ferro del nostro organismo via bile e tenendo presente l'abbondante ferro non solo negli endoteli dei capillari, ma in quelle cellule già descritte, rotondeggianti più grandi di leucociti e con nucleo alla periferia, credo, che la natura dei trombi biliari non debba essere quella dell'ittero emolitico ma quella di calcoli veri e propri non certo su base patogenetica di una bile pleiocronica come nelle anemie emolitiche.

Perciò il caso di questa epatolitiasi, malattia per prima rivelata dal Morgagni (10) appartiene per la letteratura mondiale, che credo sia stata nel modo più totalitario da me consultata, ad una rarità per la quale contribuisce l'entità dei calcoli intraepatici. Quest'ultimo fatto è quello che mi ha permesso di controllare teorie e dati di patologia epatica e di istologia patologica del fegato ed in pari tempo mi ha permesso di arricchire più una patogenesi che un'altra e forse anche di dare a conoscere un comportamento un po' fuori dell'ordinario di quelle patogenesi comuni esistite assieme alle altre nel nostro caso.

Infine credo che dal complesso del caso riferito risulti un certo contributo non affatto concordante coll'ipotesi dell'Aschoff riportata dal Kehr nel trattato del Kraus e Brugsch al secondo fascicolo del VI volume, la quale come ho già riportato dice che « il significato pratico dei calcoli di bilirubina e di calce, intraepatici non sembra grande perchè di solito questi nel loro stato fresco e per la loro molle consistenza non possono dare complicazioni cliniche ».

In questo caso i calcoli di bilirubina e calce intraepatici per quanto non fossero duri di consistenza, credo, che non siano stati marcatamente piccoli e che non siano stati del tutto innocui agli effetti delle complicazioni cliniche che hanno portato a morte il paziente.

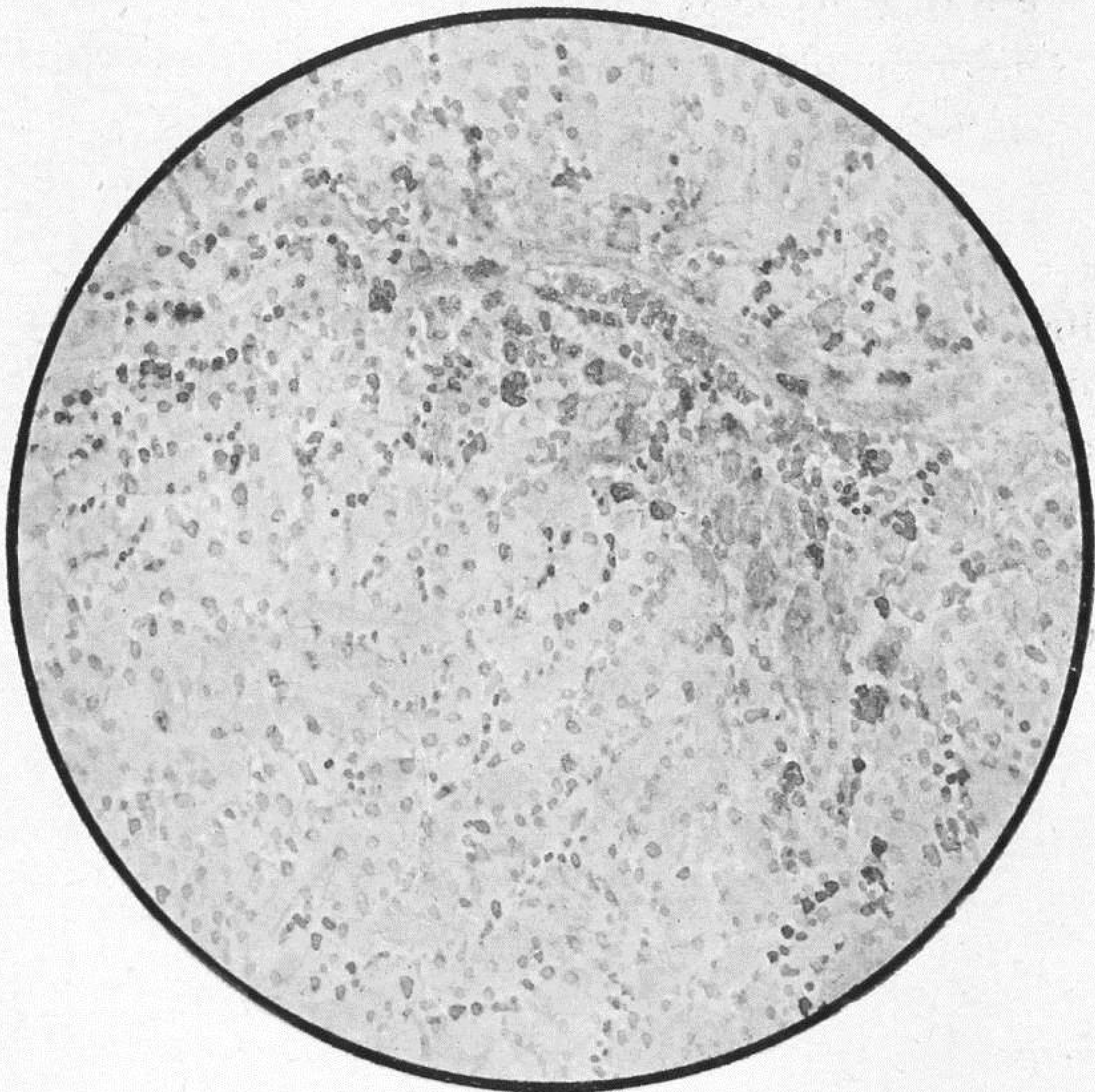


Fig. 1.

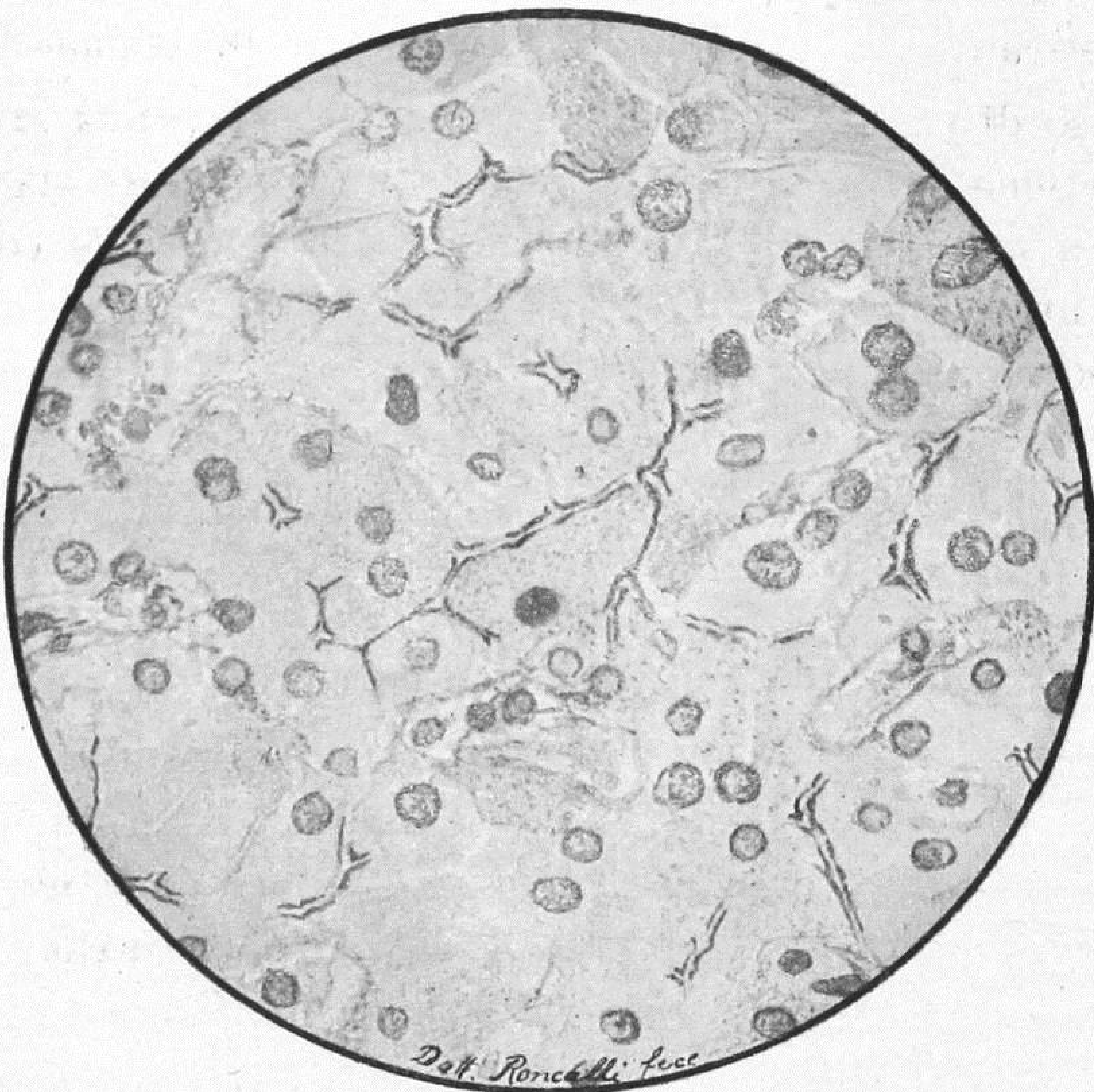


Fig. 2.

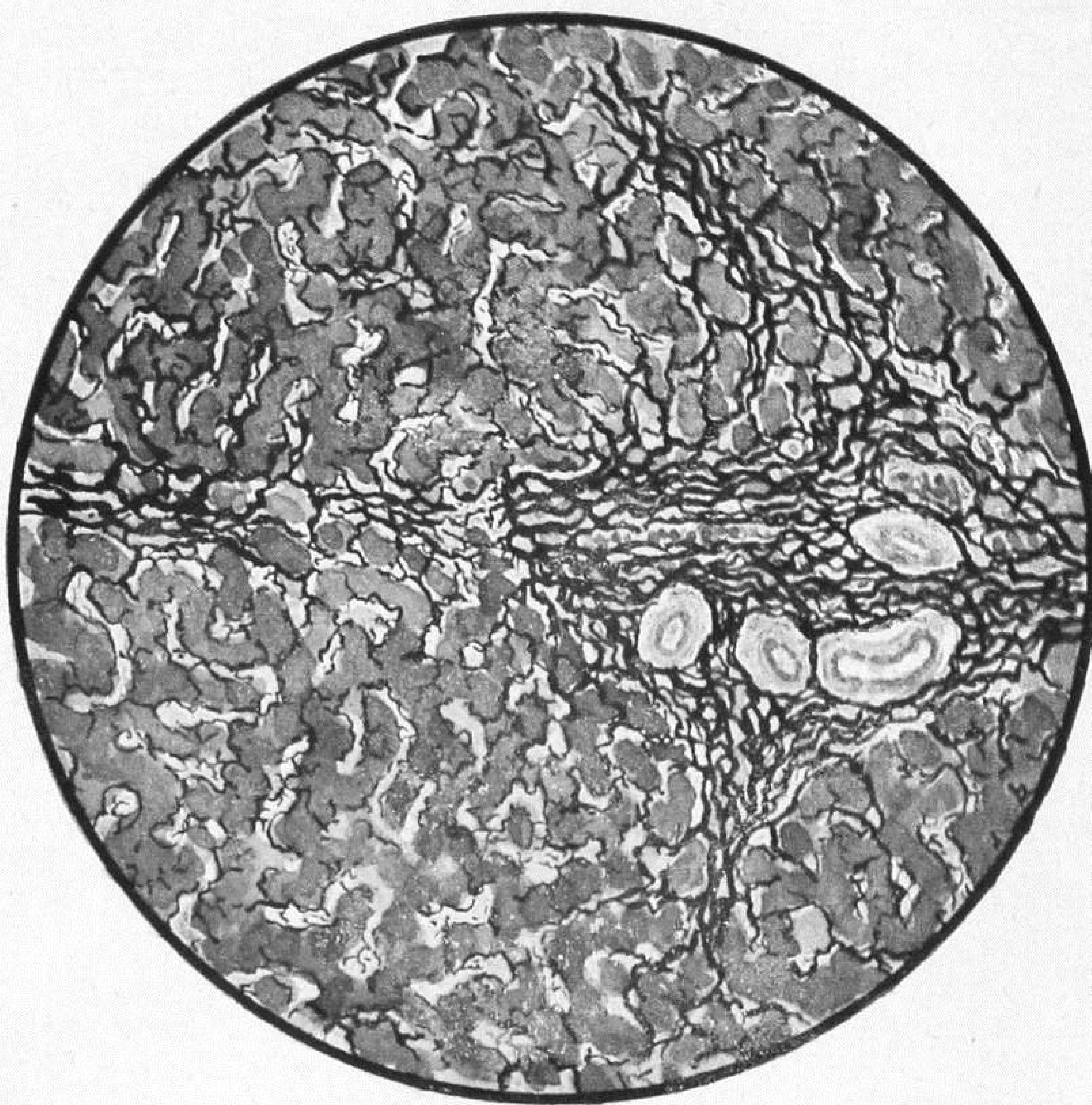


Fig. 3.

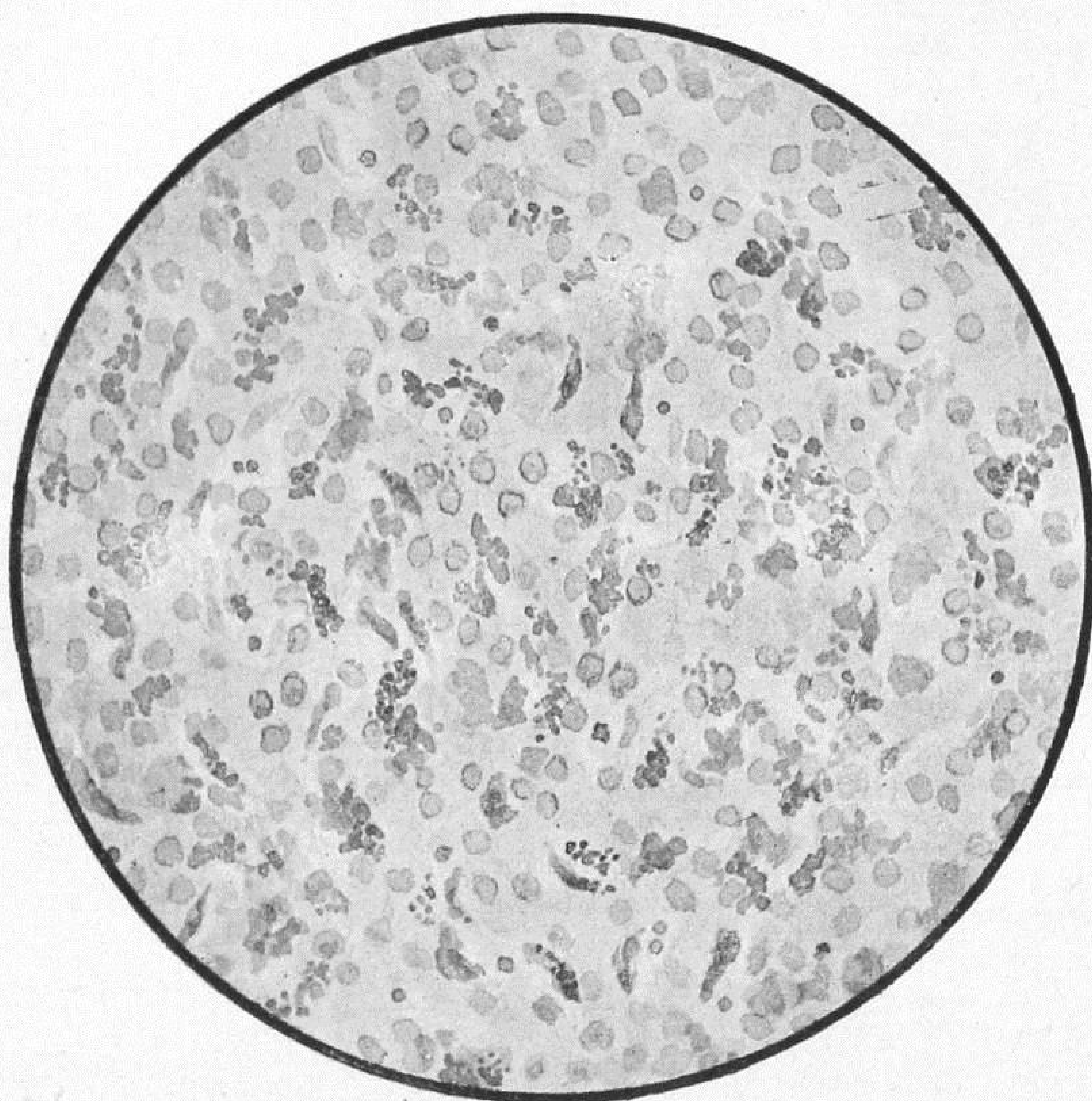


Fig. 4.

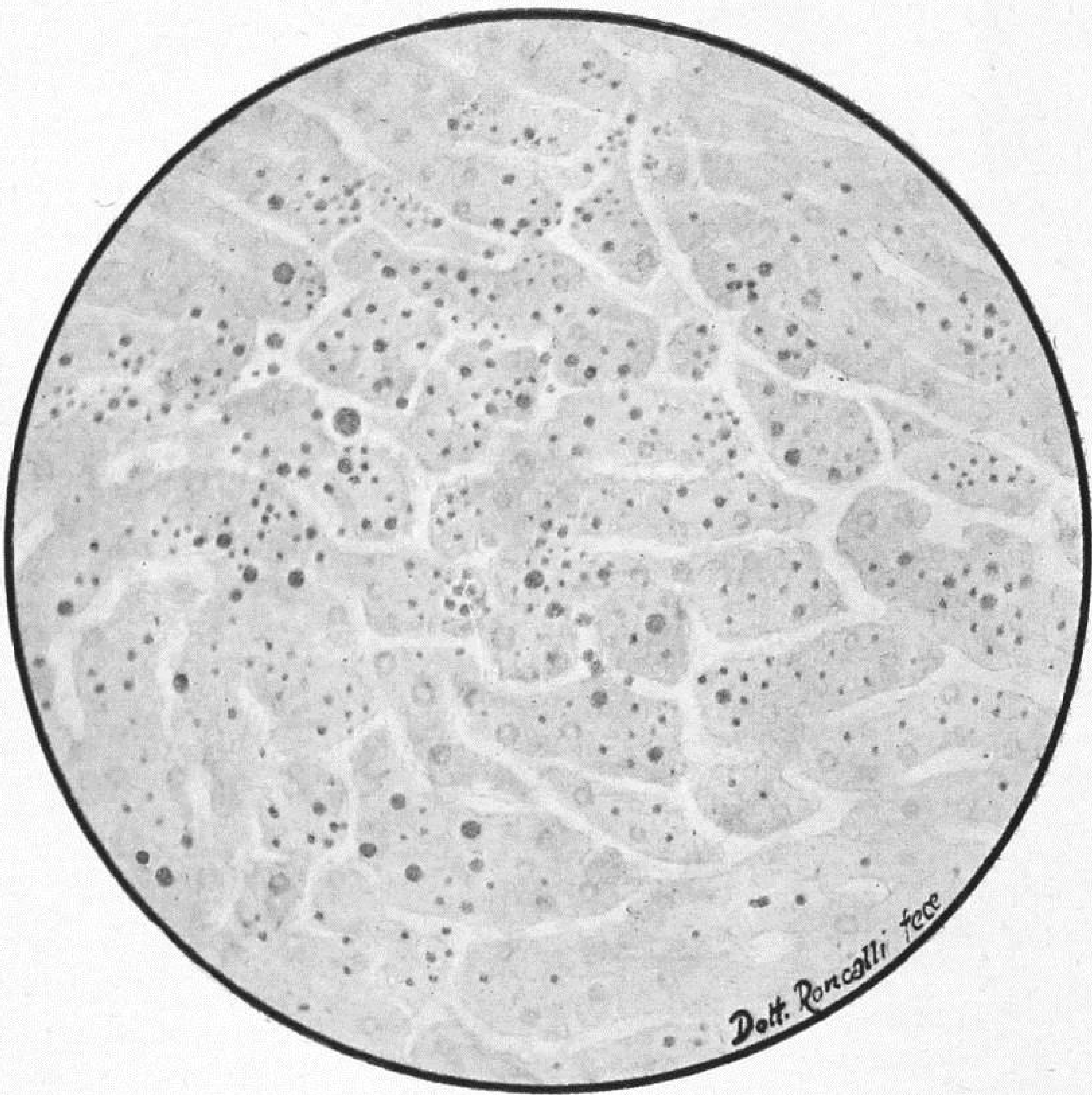
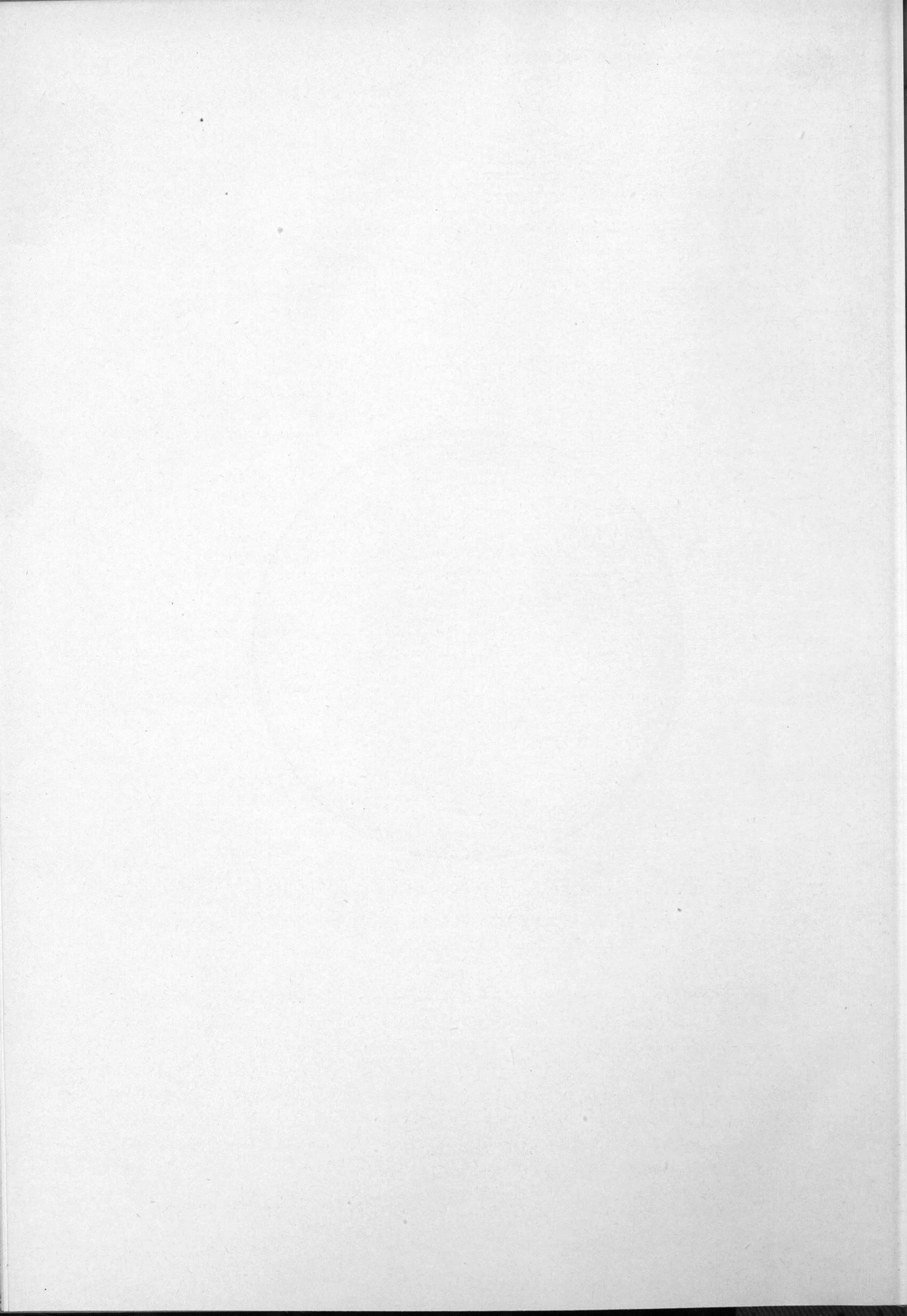


Fig. 5.



BIBLIOGRAFIA.

1. Deutsches Arch. für Klin. Cir., Band 74.
2. Aschoff riff. in Kraus e Brugsch, vol. VI, fasc. II.
3. Vachell & Stevens. Brit. med. Journ., 1905.
4. Hawkes Med. and. surg. report. of the presbyterian Hospital in the City, of N. Y., vol. 7, 1906.
5. *Kocher Chirurgische Operationen*, 1907.
6. Draper George. Bull. of the Pensylv. Hosp., 6, p. 21, 1910.
7. Noguchy Y. Archiv. für klin. Ckir., B. 32, H3, p. 633.
8. Courvoisier. *Ein Basler Gallensteinstatisk.* Korr. Bl. Schweiz, 1913.
9. Siber S. Berl. klin. Woch., 1914.
10. Morgagni. Epist. Anat. Medic., XXVIII, art. XII.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Tavola I, fig. 1. (Reichert. Ob. 4, Oc. 4). (Ematossilina-eosina).
Limiti cellulari delle travate epatiche non bene conservati; protoplasma torbido; nuclei assenti; maggiore il disassociamento strutturale nel centro degli acini, ove maggiormente risaltano i fatti di stasi biliare.

Tavola I, fig. 2. (Reichert. Ob. 8 a, Oc. IV). (Colorazione Eppinger).
La maggior parte dei dotti di aspetto crestoso. Di non pochi diverticoli di uno stesso dotto, alcuni con calibro sproporzionato e che presenta varicosità.

Tavola II, fig. 3. (Reichert. Ob. 4 b. Oc. 4). (Col. Achucarro).
Intreccio delle Gitterfasern dai due pilastri del connettivo, da quello centrale a quello interlobulare, con aumento delle medesime corrispondentemente al connettivo aumentato.

Tavola II, fig. 4. (Reichert. Ob. 9, Oc. 4). (Color. Turnbull).
Presenza del ferro, sia intra- che extracellulare, sia in forma granulare, che di piccole masse, in quantità aumentata, mentre i maggiori accumuli di pigmento biliare sono punto o debolmente reagenti al trattamento cromatico del Turnbull.

Tavola III, fig. 5. (Reichert. Ob. 5, Oc. IV). (Colorazione Sudan III). — Disposizione a gocce di varia forma e grandezza, sia intra- che extracellulare, sia aggruppate che sparse.

IV.

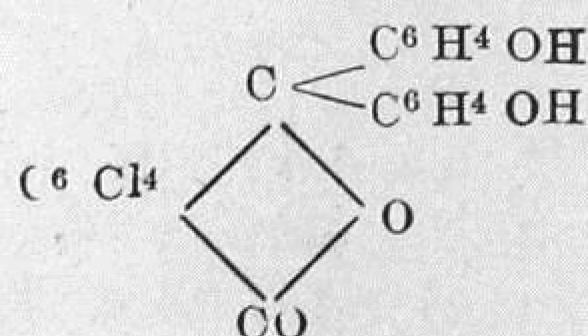
R. Istituto di clinica medica di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

La prova della Fenoltetracloroftaleina nella funzionalità epatica (1)

per il dott. Pedro M. Re (Buenos Ayres), assistente volontario.

La fenoltetracloroftaleina venne sul terreno dell'investigazione scientifica già nel 1909 col lavoro di Abel e Rountree; negli ultimi anni ha preso un'importanza considerevole fra le prove della funzione epatica. Ha avuto difensori ottimisti e d'altra parte non mancarono osservatori un po' scettici che l'hanno praticamente condannata mentre qualcuno più sagace intravedeva altre interpretazioni dei fenomeni osservati e non sempre chiaramente interpretati. Il fatto reale è che le continue ricerche oltre a dimostrare le lesioni epatiche, sono state sempre prodighe nel suggerire altri problemi.

(1) Comunicazione fatta al XXXI Congresso della Società di Medicina Interna.

La sostanza di cui ci occupiamo risponde alla formula 

Da Rountree Hurwitz e Bloonfield ricaviamo che « gli effetti dati dai piccoli mutamenti nella formula chimica di certune di queste ftaleine sopra le loro proprietà farmacologiche sono straordinariamente interessanti specialmente in riguardo alla loro via d'escrezione ».

Il cambiamento del CO col gruppo SO^4 origina la fenolsulfonftaleina della quale il rene è l'organo principale nell'escrezione; mentre la sostituzione degli atomi d'idrogeno del radicale ftaleina della fenolftaleina con quattro atomi di cloro ci dà la fenoltetracloroftaleina la cui escrezione è specifica del fegato.

Quest'ultima sostanza si presenta in forma cristallina, è insolubile nell'acqua e non dialisabile. Con gli alcali forma sali le cui soluzioni sono irritanti e intensamente colorate, però impallidiscono poi coll'aggiunta di soluzioni acide siero o distinti tessuti animali. Il potere decolorante degli organi è diverso e il fegato occupa in confronto al polmone, al cuore, alla milza l'ultimo posto.

Non è colagoga nè antisettica e ha un leggero potere purgativo. Non è tossica; nell'uomo alla dose in cui si inietta (5 mm. per chilo di peso) non produce nessun disturbo salvo qualche brivido più o meno intenso osservato da pochi autori e qualche fugace dolore addominale che in un caso constatammo dopo un'ora dall'iniezione. Nei cani si è potuto iniettare dosi elevate senza nessuna manifestazione morbosa però recentemente Ottemberg e Alawson hanno ottenuto nei cani e nei conigli lesioni epatiche che vanno gradualmente dalla degenerazione fino alla necrosi secondo la dose iniettata. È da rilevare che questi Autori cominciarono da 100 mm. per chilo di peso, ben lontani dal quantitativo correntemente usato nell'uomo (5 mm.); non trovarono nessun sintomo nè lesione istologica con questa dose.

L'eliminazione si compie nell'individuo normale intieramente per le vie biliari; dopo dieci minuti appare il colore nel flusso duodenale e nelle due prime ore arriva l'eliminazione a un quindici per cento circa della quantità totale iniettata. Parte del colorante così eliminato può essere riassorbito nel colon. Quando il fegato è insufficiente o quando la dose della tetracloro è molto elevata il rene interviene in modo più o meno attivo nell'escrezione del colorante. Dopo l'iniezione questa sostanza è presente in circolo in forma di piccole particelle che attraversano facilmente i comuni filtri e secondo Bloon e Rosenau essa esisterebbe nel siero in una « forma libera » che dà la reazione rosa più o meno intensa, e una seconda « forma combinata ». Quest'ultima già descritta da Abel e Rountree è chiamata anche forma ridotta, non dà la reazione rosa, però è suscettibile di trasformarsi in forma libera per azione di processi ossidanti. Nel passare attraverso il fegato, il processo di riduzione avverrebbe naturalmente. Le due forme si trovano per certuni in equilibrio nel siero però Rosenthal ritiene che la forma libera è l'unica che si trova nel sangue e

che l'altra o si è eliminata o si trova nei tessuti. In seguito a quest'ultimo concetto la fenoltetracloroftaleina è stata ricercata negli organi e per mezzo di tecniche microchimiche è stato possibile a Moore e Gatewood di dimostrare una leggera reazione in tutto il parenchima epatico. Però in nessun modo la sua presenza si rilevò solamente nelle cellule di Kupffer, che come sappiamo essendo provviste d'una forte attività fagocitaria devono inglobare le piccolissime particelle del colorante in sospensione colloidale nel sangue.

Assieme agli studi realizzati per definire le proprietà di questa sostanza colorante dobbiamo considerare il gruppo numeroso di lavori destinati a dare alla prova della funzione epatica tutta l'esattezza che richiedeva la sua applicazione alla clinica. Tra molti tentativi parecchi metodi si succedettero fino ad arrivare al sistema ideato da Rosenthal attualmente il più in voga e con gran ragione perchè basato su una tecnica semplice e logica offre il maggior numero di garanzie alla veracità dei suoi risultati.

Le prime esperienze risalgono come abbiamo detto al 1909, e fatte con un metodo poco sicuro ben presto fecero cadere in dimenticanza la fenoltetracloroftaleina.

Abel e Rountree in quell'epoca in cui conobbero le proprietà che aveva il colorante di essere eliminato intieramente per il fegato normale pensarono che la quantità ritrovata nelle feci delle quarantotto ore che seguivano l'iniezione colorata poteva dimostrare lo stato del parenchima epatico. Una prima parte era eliminata in forma coniugata e il 50 e 60 % in forma libera. Nelle urine si potè constatarne traccie di modo che praticamente si considerò le vie biliari come le uniche a intervenire normalmente in questa eliminazione. La difficoltà per raccogliere esattamente tutto questo materiale fecale e la tecnica incomoda contribuirono a tralasciare queste esperienze.

È solo quando l'uso del sondaggio duodenale comincia a diffondersi che si osserva una ripresa di questi lavori. L'iniezione d'una quantità di coloranti che oscilla secondo gli Autori tra 40 e 150 mm. e la sua ricerca nel flusso duodenale per mezzo della sonda di Einhor è il nuovo schema della prova. Oltre alle differenze della quantità iniettata si trovano divergenze nel criterio di interpretazione dei tre valori principali che questo metodo ci fornisce: 1) il «tempo di apparizione» cioè quando il flusso duodenale che fuoriesce dalla sondina presenta il primo cambio di colore al contatto della soluzione alcalina; questo avviene generalmente verso il decimo minuto; 2) il tempo di «maggiore eliminazione» è quando si osserva il rosa del colore divenire più intenso; ciò avviene a pochi minuti dopo la comparsa della prima tonalità di rosa; 3) la «quantità eliminata» che si ottiene utilizzando unicamente la bile delle due ore seguenti all'iniezione del colorante. Piersol e Bockus avendo iniettato 150 mm. per via endovenosa ottengono come totale eliminato nelle due ore solamente 22 mm. nei casi normali. Questo valore sarebbe per loro di grande utilità quando si trova diminuito; ciò permetterebbe la diagnosi di quelle insufficienze epatiche leggere che clinicamente sono negative rispetto agli altri metodi di esame. In regola generale nei casi anormali il tempo di prima comparsa del colorante è inversamente proporzionale alla quantità eliminata ed è proporzionale alla lesione epatica.

È inutile, crediamo, descrivere i dettagli di tecnica poichè tutti si riferi-

scono al sondaggio duodenale, al colorante, all'osservazione dei tre valori già nominati, ed a ottenere un flusso di bile costante. Basti dire inoltre che varie modificazioni si sono fatte per ottenere questo flusso ininterrotto di bile; i primi Autori utilizzarono a questo scopo la semplice aspirazione, altri applicarono le proprietà del Solfato di Magnesia, però in questo modo essi mettevano l'esperienza fuori delle condizioni fisiologiche. Aaron, Bech, Esneider la modificarono facendo ingerire 500 cmc. d'acqua che diede loro una costante e utile fuoruscita di bile. Così al sondaggio duodenale e ai numerosi lavori che ne derivarono si deve la divulgazione di questa sostanza e l'ingresso tra le prove della funzionalità epatica.

Però se il sondaggio presenta indiscussi vantaggi sul metodo precedente bisogna riconoscere che è suscettibile ancora di serie obiezioni. Nei casi in cui esisteva ostruzione del coledoco e nei casi in cui il paziente era affetto da vomiti ripetuti questa prova non poteva essere utilizzata. Non esistendo controindicazioni al sondaggio, nè chiusura del coledoco, nè vomiti ripetuti, restava ancora qualche difficoltà: la sonda nel suo passaggio attraverso lo stomaco sebbene era controllata radiograficamente subiva non di rado accodamenti che se non facevano fallire la manovra, la rendevano lunga e noiosa al paziente. Arrivata la sonda al duodeno mai si era sicuri se la posizione e l'orientazione dell'oliva fosse in tutti i casi disposta in modo di raccogliere tutta la quantità di bile eliminata (una parte di essa poteva passare tra l'oliva e la parete). Infine: metodo che non sempre è possibile realizzare richiede non poco tempo ed è suscettibile di fallire, oppure realizzato può essere ancora non preciso.

Nel 1922 Rosenthal pubblicava un nuovo metodo d'esplorazione al fine di evitare gli inconvenienti dei metodi precedenti, dando inoltre più rigore scientifico alla prova e presentandola più accessibile alla clinica. Previo lavoro sperimentale viene l'applicazione nei diversi casi normali e patologici. Il Rosenthal fa una iniezione endovenosa di 5 mgr. di « sale di sodica di fenoltetracloroftaleina » per chilo di peso sciolti in 25 o 30 cmc. di soluzione fisiologica dopo di avere estratto 8 cmc. circa di sangue che serviranno per fare i campioni del colorimetro. I successivi prelevamenti di sangue effettuati di regola ai 15-60 minuti dopo l'iniezione dimostrano quando il fegato non è leso che il colorante da 6 a 7 % tasso del primo tempo è passato a zero per cento al fine di un'ora. Cioè: nell'uomo sano il colore si trova totalmente eliminato dal fegato tra i 40 e 60 minuti. Noi per le presenti ricerche abbiamo seguito questo metodo di Rosenthal. I malati sono stati sommessi a dieta lattea e mantenuti a digiuno nel mattino della prova. L'iniezione di 5 mgr. per chilo di peso è diluita in 20 cmc. d'acqua distillata. Per i dosaggi usammo il tipo di colorimetro Rosenthal che si trova in commercio. Esso è composto di nove fiale con la soluzione colorante dosata dal 3 % al 40 %; fiale ermeticamente chiuse e conservate al riparo della luce in una scatola di legno ove c'è pure il posto per 3 piccoli tubi che serviranno per i sieri e per un quarto tubo destinato all'acqua distillata. Nel fare la prima puntura otteniamo il campione di sangue che centrifugato subito ci darà il plasma attraverso il quale dovremo leggere i nominati campioni dosati del colorimetro fino a trovare un coloro uguale al plasma

del quindicesimo e sessantesimo minuto che avremo collocato successivamente nel posto centrale dell'apparecchio. Questi ultimi prelevamenti sono stati effettuati nella vena del braccio opposto all'iniezione, subito centrifugati e uno dopo l'altro messi nel tubicino centrale del colorimetro e osservato così previa aggiunta di una goccia per centimetro cubico di idrossido di sodio al 5 % che alcalinizzando favorisce la colorazione. Quando c'è emolisi nel siero testigo si aggiunge una goccia di acido cloridrico al 3 % per chiarificare.

Bloon e Rosenau hanno evitato le difficoltà che producono le non rare opalescenze utilizzando con buon risultato acetone purissimo a parti eguali con siero. In questo modo si ha un precipitato bianco e per centrifugazione un liquido chiaro limpido che permette la facile lettura al colorimetro, sempre secondo il metodo Rosenthal, però con modificazione dei campioni con speciale aggiunta di acetone.

Vi sono Autori che come Kunfi hanno semplificato la tecnica di Rosenthal sostenendo che per le applicazioni alla clinica è sufficiente la reazione qualitativa (presenza od assenza di colorante dopo un'ora dell'iniezione).

Noi abbiamo realizzato la doppia osservazione al quindicesimo e sessantesimo minuto e avremo opportunità di considerare i suoi vantaggi più innanzi.

Tra gli inconvenienti che presentò questa prova solo dobbiamo notare una trombosi e qualche leggero dolore addominale che due pazienti accusarono dopo un'ora dell'iniezione e che scomparve rapidamente. Non abbiamo osservato nè brividi nè elevazioni febbrili.

Cause d'errori. — Iniettata la fenoltetracloroftaleina una parte resta nel circolo, l'altra penetra nei tessuti mentre le vie biliari iniziano con maggiore o minore intensità il processo dell'eliminazione. Quando il fegato è insufficente, la concentrazione nel sangue è più elevata e determina certe eliminazioni per il rene che in taluni casi e per qualche Autore sembra abbiano i caratteri di una attività realmente compensatrice del deficit epatico. Questa «*eliminazione renale*» è stata sufficente per fare se non condannare infondere diffidenza verso la prova di Rosenthal. Noi sebbene consideriamo reale questa presenza della fenoltetracloroftaleina nelle urine non le concediamo il valore e l'importanza che le attribuiscono altri Autori; ed è precisamente tra quei casi da loro citati che noi ne abbiamo ricavato alcuni che presentavano il 20 % (massimo trovato) di fenoltetracloroftaleina nelle urine della prima ora mentre nel sangue si trovava dal 15 al 20 %, tasso già sufficente per indicare una franca lesione epatica. Inoltre, se noi ricordiamo il lavoro di Rosenthal, ove il metodo è descritto dettagliatamente, rileviamo che se tutto il colore iniettato restasse nel sangue darebbe al siero un colore eguale alla soluzione di 10 mgr. in 100 cmc. d'acqua che è la base del suo colorimetro. Orbene è facile dedurre che quel 20 % trovato nelle urine equivale a non più di 2 mgr. di colorante in 100 cmc. d'acqua distillata. (La quantità generalmente iniettata è di 300 mgr.). Se aggiungiamo che la diuresi sia stata di 100 cmc. per ora, possiamo concludere che questa piccola percentuale (2 mgr.) in meno di colore in tutta la massa sanguigna non può essere causa d'importanti alterazioni nei risultati finali della prova. Non neghiamo l'eliminazione per le urine della fenoltetracloroftaleina e nemmeno che in stati patologici possa essere distinta da un caso all'altro, però

con tuttociò diamo a questo *fattore renale* un valore praticamente insignificante.

L'eliminazione per la bile nell'intestino e la « possibilità d'un assorbimento » creando un circolo entero-epatico che era un inconveniente non trascurabile dei metodi precedenti non può togliere valore alla prova della non eliminazione.

La imbibizione dei tessuti è un fatto reale dimostrato in vitro e sperimentalmente negli animali. Bloon e Rosenau hanno messo delle piccole parti di diversi organi insieme ad una soluzione fisiologica e ad una goccia di fenoltetracloroftaleina sottoposti a temperatura di 37° previa aggiunta di due gocce di timolo dimostrarono che il cuore, polmone e reni avevano decolorizzato la soluzione tetraclorica più che il fegato. D'altra parte è interessante constatare come non sia stato loro possibile ritrovare nel tessuto epatico nè colore nè aumento di cloro benchè si trattasse di animali in cui il colorante scompariva dalla corrente sanguigna. Ciò fa asserire a questi Autori che la cellula epatica o si combina intimamente colla fenoltetracloroftaleina o altrimenti lo cambia in un corpo oppure in più corpi più o meno stabili e incolori. Altri Autori sono stati più fortunati in questa ricerca così Moore e Gatewood per mezzo di reazioni microchimiche hanno potuto constatare una leggera reazione del colore nel fegato.

È evidente che oltre alle particolarità che la malattia imprime allo stato chimico dei tessuti, lo stato di nutrizione, il digiuno, l'ingestione di cibo può modificare quel potere di fissazione o trasformazione della fenoltetracloroftaleina nei diversi organi. Noi, considerata questa eventualità abbiamo creduto conveniente praticare la prova dopo varii giorni di degenza in Clinica, previa dieta lattea e digiuno dalla sera al mattino della esperienza mettendo così, per quanto fosse a noi possibile, il paziente in parità di condizioni.

Altro problema importante è stato posto in questi ultimi tempi. *La fenoltetracloroftaleina esplora la cellula epatica o il « sistema reticolo endoteliale? »*. Conoscendo la natura colloidale della tetracloro circolante e sapendo come queste sostanze siano eliminate dalla corrente sanguigna è logico domandarsi se nel fegato la « *cellula stellata di Kupffer* » abbia realmente quel còmpito di così grande importanza. Moore e Gatewood, indotti dal precedente concetto, tentarono di dimostrare la presenza specifica della sostanza colorante nelle dette cellule e sebbene non abbiano ottenuto risultati soddisfacenti in questa ricerca bisogna riconoscere che questo è un punto di capitale importanza nella prova di cui ci occupiamo. Così pure lo intravedeva Fiessinger e Noel e così lo hanno riconosciuto Merclen, Wolf e Arnojevitch indotti su questa idea per la discordanza fra le ritenzioni elevate che presentarono i cancri da loro osservati mentre delle grandi zone di parenchima restavano ancora sane. Essi ricordano in appoggio della loro tesi che l'infiltrazione del tessuto ghiandolare epatico si realizza essenzialmente per l'invasione dei capillari intertrabecollari lungo i quali si dispongono le cellule di Kupffer. Invaso il sistema Kufferiano il cancro impedisce così che i coloranti possano essere fissati e da qui deriverebbe la ritenzione elevata dei colori che ha colpito l'osservazione di questi Autori.

Non c'è dubbio che l'integrità delle cellule di Kupffer ha una parte importante nella buona eliminazione del colorante; questo però non può significare che sia l'elemento unico del processo. La sostanza nel suo tragitto dal capillare sanguigno al capillare biliare può trovare delle difficoltà che derivano da alterazioni dei diversi elementi, sia dalla cellula stellata sia dallo spazio linfatico che circonda a modo di guaina il capillare sanguigno, sia dalla cellula epatica o dal capillare biliare. Si comprende come una stasi nei capillari, oppure delle modificazioni della pressione sanguigna (aumenti o diminuzione) o linfatica o biliare possono condurre a identiche eventualità. Tutto ha nell'organo la propria funzione ed è ragionevole pensare quindi che la disfunzione si manifesterà nella prova in un modo non ancora precisato. C'è un distinto intervento di questi elementi nella normale eliminazione della fenoltetracloroftaleina e noi concediamo alla cellula di Kupffer un posto importante a cui è subordinata la cellula epatica nei casi normali. Non ci impegnamo a riconoscere alla sostanza della specificità per esplorare sia la cellula epatica sia il sistema reticolo-endoteliale; questo può essere non leso eppure la ritenzione dei coloranti si osservano con tutta intensità come noi abbiamo visto in qualche cirrosi e come vediamo da altre statistiche anche nella colecistite con ostruzione del coledoco, nell'ittero emolitico, ecc. Non possiamo pensare dunque ad una specificità quando ricordiamo anche che la fenoltetracloroftaleina è stata trovata nelle urine e nella bile contemporaneamente; quando ricordiamo che è in circolo in sospensione colloidale e che i fagociti a sistema reticolo endoteliale intervengono attivamente inglobando queste sostanze e per ultimo ci allontana ancora da quella idea di specificità della prova il fatto già nominato che le soluzioni di fenoltetracloroftaleina sono decolorate dai vari tessuti sia questo un semplice fenomeno di fissazione del colore o prodotto da qualche reazione chimica non bene conosciuta.

Quali applicazioni abbia questa prova e quali dati di fatto abbia portato alla fisiopatologia epatica e alla clinica lo dicono i non pochi lavori che negli ultimi anni ebbero la pubblicità e che hanno contribuito, come già abbiamo detto, più che a dissipare i dubbi a suggerire nuove ipotesi. Così nella gravidanza e nelle tossiemie che non di rado l'accompagnano, Rosenfield e Schneider comprovarono come non esiste nessuna diminuzione della sua attività e anche hanno stabilito una chiara relazione tra la ritenzione del colorante indice della decadenza epatica e il grado della tossiemia fatto evidente nel quadro clinico della paziente. In questo modo si è potuto scoprire le tossiemie prima che la sintomatologia sia stata evidente. Sarebbe dunque per questi Autori una prova non solo d'utilità diagnostica e prognostica però anche un indice della maggiore o minore efficacia della terapia secondo la ritenzione maggiore o minore nelle prove successive.

Nella sifilide e nelle malattie della pelle Greenbaun e Brown studiarono così la funzionalità epatica nei luetici in diversi periodi della terapia e durante i diversi fenomeni d'intolleranza. In questo stesso gruppo certi pazienti che presentavano ittero tossico la prova della fenoltetracloroftaleina fu positiva e anche ripetuta dopo uno a due anni si è comprovata ancora l'insufficenza epatica permanente senza che clinicamente esistessero segni di codesta lesione. Ottemberg, Rosenfeld e Goldsmith hanno presentato un gruppo nu-

meroso di malati ai quali praticarono questa prova. Delle infezioni acute con degenerazioni del fegato presentarono ritenzioni fino a 30 % al quindicesimo minuto e 35 % ai sessanta minuti. Tra i carcinomi epatici generalmente metastatici si trovano ritenzioni elevate alcune sino 25 % al secondo dosaggio. Tra i casi di ittero meccanico essi dànno percentuali non meno elevate di colorante in circolo. Nelle cirrosi atrofiche presentano cifre in media di 13 % ai quindici minuti.

Oltre queste ed altre applicazioni cliniche si sono fatti *studi sperimentali*. Sono particolarmente interessanti quelli realizzati dal Bloon e Rosenau sull'ittero ostruttivo. Dopo di avere praticato la legatura dei dotti coledoco e cistico, iniettano la fenoltetracloroftaleina e la ricercano nei tessuti e nella linfa del condotto toracico. Nei casi di legatura recente il fegato, il polmone, il cuore e la linfa sono esenti del colore.

Quando l'ostruzione era di più lunga durata (un caso di 22 giorni) ritrovarono la presenza del colorante nella linfa a una concentrazione quasi eguale a quella della corrente sanguigna. Inoltre è interessante l'osservazione che mostra come nelle prime fasi dell'ittero ostruttivo la reazione di Van Der Berg diretta e indiretta appare più rapidamente dopo l'iniezione intravenosa del colorante. È anche stata comprovata analogamente una transitoria bilirubinemia. Già altre esperienze le abbiamo accennate parlando del potere di fissazione nei tessuti.

Seguendo la tecnica precedentemente descritta e analizzata abbiamo realizzato 15 esperienze su pazienti con segni più o meno notevoli di insufficienza epatica.

N.	Cognome	Diagnosi	Tetroclorofta 15	60	90	Fegato	Ascite	Urobilina
1	Di C. R.	Scompenso cronico	3%	5%	—	5 cm.	++	—
2	P. Bernardo	Cirrosi epat.	—	13%	--	—	+++	++
3	R. Silvestro	» »	40%	12%	—	1 cm.	+	++
4	R Silvestro	» »	14%	—	19%	—	++	++
5	P. Socrate	» »	15%	15%	—	3 cm.	+++	++
6	B. Paolo	» »	18%	35%	—	—	+++	+
7	T. Antonio	» »	24%	12%	—	—	+++	++
8	De G. Maria	Cancro del coledoco	15%	15%	10%	10 cm.	+++	tracce
9	De G. Maria	» » »	15%	25%	18%	7 cm.	+++	—
10	M. Trino	Tumore del polmone Metastasi epat.	8%	14%	—	5 cm.	—	++
11	E. S.	Cirrosi epatica	7%	11%	—	3 cm.	+	tracce
12	M. Bernardino	Dissenteria amebica	20%	—	12%	1 cm.	—	—
13	S. Beniamino	Bronchite cronica	10%	assen.	—	—	—	—
14	M. Francesco	Colica epatica Pericolecistite	8%	1%	—	3 cm.	—	+++
15	O. G.	Pleurite sinistra	30%	8%	—	3 cm.	—	++

Le misure del fegato indicano di quanto deborda quest'organo l'arcata costale sull'emiclaveare.

Da quanto noi abbiamo imparato consideriamo come curve normali quelle date dai pazienti che al quindicesimo minuto presentano una ritenzione non maggiore del 7 %, e al sessantesimo minuto dal momento dell'iniezione il colorante è totalmente scomparso o al massimo in quantità non superiore all'1 %. Diamo a continuazione i dati più importanti dell'andamento della malattia attuale dei pazienti così osservati.

Caso I. — M. Trino. Questo paziente presentava leggera congestione del viso, turgore delle vene degli arti superiori con prevalenza a destra e succulenza degli arti stessi, fenomeni questi che andarono progressivamente intensificandosi. Notevole adenopatia delle ghiandole latero cervicali e anche ascellari. Ottusità completa nella fossa sopra e sotto clavicolare di destra fino al terzo spazio intercostale. Nella zona d'ottusità e nell'emitorace destro soffio bronchiale da compressione. Il fegato giunge in basso pressochè alla cresta iliaca, duro, irregolare, bossuto, non doloroso. La milza non si palpa. Nelle urine urobilina presente. R. W. negativa. Risultato della prova: ai 15′ 8 %, ai 60′ 14 %.

La necropsia comprovò la diagnosi fatta di neoplasma polmonare destro con metastasi multiple ed epatiche.

Caso II. — M. Bernardino. Malaria nel 1919. Dissenteria amebica dal dicembre 1924. (Le prove furono eseguite sei mesi dopo dagli ultimi disturbi). Fegato: si palpa un dito sotto l'arco. Milza non si palpa. Urine urobilina assente R. W. negativa. Risultato della prova: ai 15′ 20 %, ai 90′ 12 %.

Caso III. — M. Francesco. Questo paziente accusava disturbi gastrici che iniziarono dopo un'infezione malarica; senso di peso epigastrico mezz'ora dopo i pasti e vomito alimentare alla seconda ora. Contemporaneamente comparvero dolori intensissimi alla regione dell'ipocondrio sinistro irradiati all'epigastrio ipocondrio destro e posteriormente che persistevano fino a due ore dopo il pasto. Si ripetevano due o tre settimane e duravano quattro o cinque giorni. Non ittero, nè febbre nè alterazioni nelle feci. Radioscopia: Ptosi dello stomaco e regione piloroduodenale destr-posta e poco spostabile. Fegato: a due dita sotto l'arco consistenza poco aumentata non doloroso. Milza: all'ombelicale trasversa. Urobilina: presente. Risultato della prova: ai 15′ 8 %, ai 60′ 1 %.

Caso IV. — D. G. Pleurite essudativa sinistra. Fegato: si palpa due dita sotto l'arco duro indolente salvo l'estremità sinistra leggermente sensibile. Milza: non si palpa. Urobilina presente. Glicosuria alimentare: leggera riduzione dopo tre ore dell'ingestione del glucosio. Risultati della prova: ai 15′ 30 %, ai 60′ 8 %.

Caso V. — S. Beniamino. Bronchite asmatica. Antecedenti di malaria. Dal 1923 dopo un raffreddamento cominciò tosse stizzosa con scarso espettorato, non febbre, nè affanno. Dopo quattro o cinque mesi persistendo questi disturbi cominciò ad avvertire dispnea che insorgeva anche dopo sforzi minimi e accompagnavasi a senso di peso al torace, cefalea, calore alla faccia e tosse; tutto cessava con abbondante espettorazione siero-mucosa. Fegato: non si palpa. Milza: non si palpa. Urobilina: ass. Cutireazione: negat. Risultato della prova: ai 15′ 10 %, ai 60′ 0 %.

Caso VI. — D. C. R. Scompenso cronico.

L'infermità attuale risale a due anni or sono; pur restando inalterato l'appetito e le funzioni digestive, il p. cominciò ad avvertire *senso di peso e come di gonfiore all'epigastrio* dopo l'ingestione dei cibi. Mai però ebbe a notare vomito nè altri disturbi.

Da un anno *dispnea* prima da sforzo, in seguito continua tanto da rendere impossibile attendere a qualsiasi lavoro.

La diuresi abbondante. Nicturia.

Da 7 a 8 mesi si è venuto manifestando un aumento lento ma progressivo del volume dell'addome e questo fatto lo ha costretto a mettersi a letto.

Da quattro mesi un edema dapprima di medio grado, poi man mano sempre più cospicuo si è installato *agli arti inferiori,* iniziando dai piedi ed estendendosi progressivamente verso la radice degli arti. Tale edema ha subìto delle oscillazioni, in più ed in meno ma non è mai scomparso del tutto. *La diuresi si faceva notevolmente più scarsa.*

Caso VII. — B. Paolo, anni 64.

Dal 1920 circa il p. accusava *nicturia abbondante,* che si era intensificata notevolmente tre mesi prima dell'ingresso in Clinica. In quell'epoca il p. cominciò ad avvertire *un indebolimento progressivo, mancanza di appetito, senso di peso all'epigastrio e difficoltà della digestione.*

Questi disturbi andarono man mano progredendo ed il p. cominciò a notare un *aumento di volume dell'addome,* con senso di tensione molesta a cui si aggiunsero in seguito notevoli edemi degli arti inferiori.

Dopo un riposo a letto di circa dieci giorni il p. si sentì notevolmente migliorato. La tensione ed il volume dell'addome erano diminuiti e gli edemi scomparsi. Persisteva però debolezza generale e la facile stancabilità.

In questo periodo di tempo il p. notò diverse volte che l'addome si faceva più tumido, per poi tornare al solito stato di tensione dopo qualche giorno, senza che il p. praticasse alcuna cura.

Recentemente però il deperimento generale progredì rapidamente, il senso di peso all'epigastrio dopo l'ingestione dei cibi andò aumentando, e l'addome cominciò ad aumentare ma progressivamente di volume.

Caso VIII. — P. Socrate. Anni 53.

Nell'estate del 1921, persistendo il p. nell'uso smodato del vino, cominciò a notare un progressivo aumento di volume dell'addome, senza però insorgere nessun disturbo; la temperatura si mantenne normale e così la digestione, l'alvo, la minzione; non ebbe a notare tinta itterica della cute e delle sclere, nè disturbi emorroidari. Un sanitario diagnosticò un'ascite, che andò rapidamente aumentando, tanto che dopo 20 giorni fu necessario praticare una paracentesi con la quale vennero estratti 7 litri di liquido chiaro, di color giallo citrino. Dopo la paracentesi *il paziente riprese il suo lavoro normale e l'uso del vino,* non avvertì più alcun disturbo fino al maggio 1923, quando, sempre senza disturbi, l'addome riprese ad aumentare di dimensione con tale rapidità, da costringerlo ad entrare in Ospedale. Dopo 15 giorni si sono estratti 4 litri di liquido. Pochi giorni bastarono perchè il paziente potesse riprendere il lavoro e il suo regime smodato di vita. Nel gennaio del 1924 il p. sempre con gli stessi sintomi e senza disturbi subiettivi, l'addome riprese a tumefarsi. Questa volta venne curato con diuretici per bocca, e dopo 28 giorni fu lasciato in buone condizioni.

Verso i primi di novembre del medesimo anno il p., sempre senza disturbi speciali, si accorse di nuovo d'un progressivo e rapido aumento di volume dell'addome. L'appetito è ben conservato, l'alvo è regolare, però la minzione che in passato era abbondante, specie nella notte, in quest'ultimo tempo è diminuita notevolmente; non accusa cefalea, non emorroidi. Solo da qualche mese ha notato un progressivo e lento decadere della forza e un dimagrimento notevole in contrasto con l'abbondanza dell'addome. Le urine in questi ultimi giorni hanno assunto un colore rossastro. Verso i primi di maggio del 1925 ha incominciato ad avvertire un progressivo aumento di volume del ventre non accompagnato da disturbi digestivi, l'alvo era regolare.

Caso IX. — T. Antonio.

Menò sempre vita disagiata nutrendosi di cibi grossolani, talora insufficienti. Fu sempre discretamente bevitore, abusando anche spesso. È fumatore.

Febbri malariche fino da giovine, febbri le quali non curate con chinino si ripeterono irregolarmente quasi ogni anno. A 30 anni polmonite, guarita senza conseguenze.

Nell'ottobre 1921: febbri intermittenti quotidiane insorgenti con brivido e sciogliendosi con profuso sudore. Si esaurirono lentamente e prendendo un

ritmo irregolare. In quell'epoca insorgono dolori intensi all'ipocondrio sinistro, irradiandosi posteriormente, mentre l'ipocondrio appariva lievemente tumefatto. Fece cura anti-malarica, e riprese poi le sue occupazioni.

Poi si ripeterono con più intensità gli accessi. I dolori all'ipocondrio sinistro, che erano comparsi con l'inizio della febbre, persistettero estendendosi alla regione lombare e di poi a fascia all'addome, violenti ad accessi di breve durata, ripetendosi più volte nella giornata e nella notte, senza rapporto evidente con i pasti e con la defecazione. Alvo regolare.

Il p. andava deperendo rapidamente nelle forze e nella nutrizione, mentre, al contrario, l'addome si tumefaceva progressivamente.

CASO X. — R. Silvestro.

L'inizio della malattia attuale è fatta risalire dal malato a circa 25 giorni fa, quando il paziente cominciò a notare una sensazione molesta di *peso all'addome immediatamente dopo il pasto* e eruttazioni. Non aveva vomito. La diuresi diminuì. Il p. continuò a lavorare, ma si accorgeva che l'addome si andava tumefacendo: nella settimana successiva malgrado il p. ricorre a purganti la tumefazione persiste, e poi aumenta ancora.

Contemporaneamente notò anche *tumefazione progressiva degli arti inferiori*. Non accusava dolori di sorta. L'alvo era regolare, non aveva disturbi della minzione.

Il 30 marzo 1925 il p. è stato dimesso dalla Clinica in condizioni di apparente buona salute.

Il mese dopo fu sorpreso da un modico grado di astenia che è venuta in seguito accentuandosi. In tale epoca il paziente si accorse che l'addome diveniva nuovamente tumido.

Contemporaneamente fu colto da brivido intenso, cui seguì febbre alquanto elevata, e che persiste tuttora. L'alvo è divenuto stitico.

CASO XI. — D. Maria.

Un anno e mezzo fa incominciò a notare una leggera colorazione gialla alla sclera; notò ancora inappetenza e contrarietà per ogni genere di cibo. Dopo un mese fu visitata da un sanitario il quale notò una epatomegalia. Fu tenuta per vari mesi a dieta lattea ed in questo periodo la paziente dimagrì di circa 20 Kg. Dopo sei mesi incominciò a notare una colorazione giallo-scura ed un forte prurito in tutto il corpo, la sera notò qualche leggera elevazione febbrile.

Ha avuto di tanto in tanto dolori all'addome non all'ipocondrio destro, non irradiazione alla spalla; soffre di stitichezza.

I suddetti disturbi si sono mantenuti pressochè invariati da circa un anno; l'inferma asserisce che da circa 8 mesi le è ritornato completamente l'appetito.

Non pare che dopo la diminuzione di peso già notata, l'inferma sia andata soggetta ad ulteriore deperimento.

Le urine sono state sempre di colore scuro e le feci quasi sempre scolorate; alcune volte un po' più, alcune volte un po' meno.

CASO XII. — P. Bernardo, anni 43.

Negli antecedenti ereditari e famigliari non c'è nulla di notevole. Il p. non ricorda se ha sofferto qualcuna delle malattie esantematiche dell'infanzia.

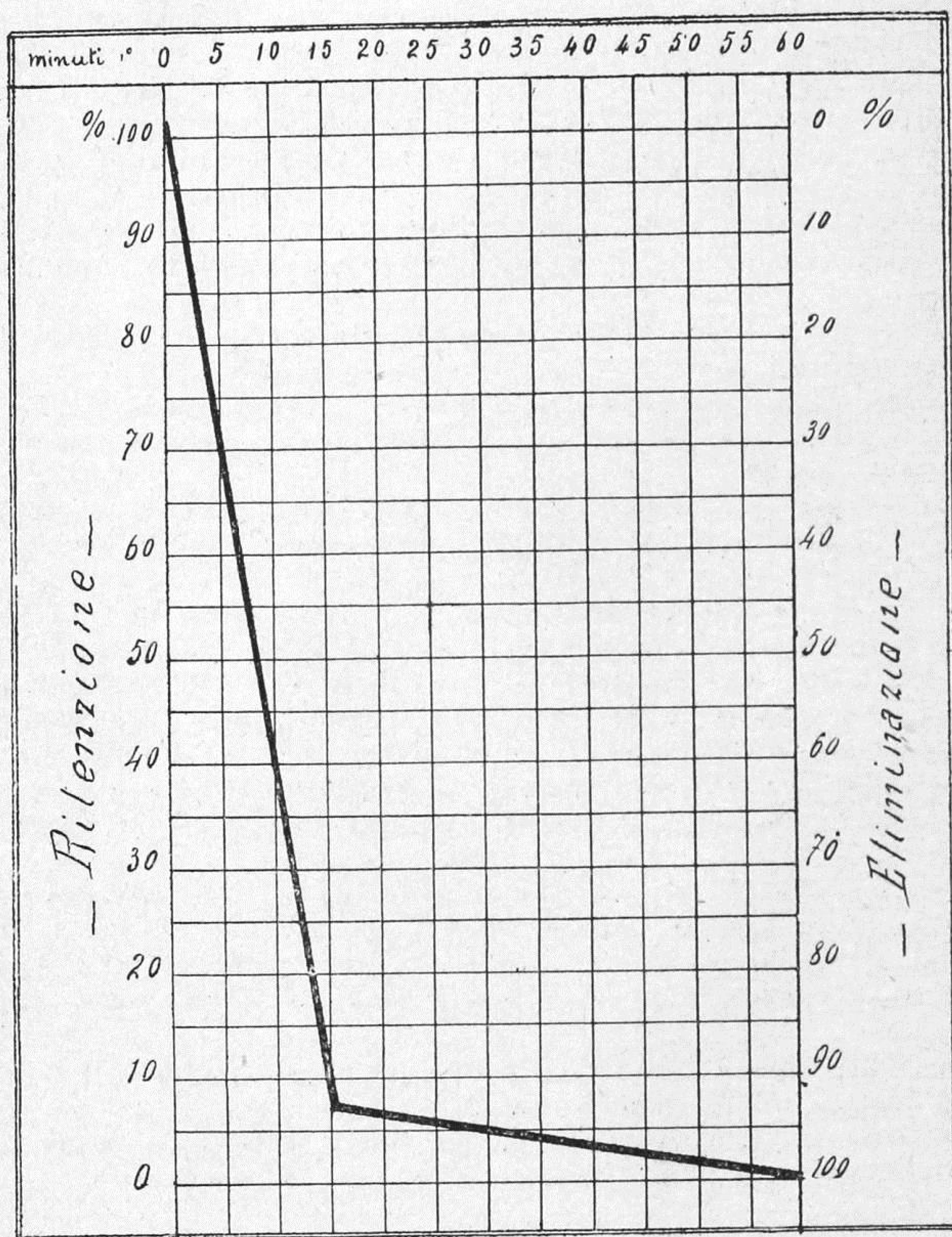
Dall'età giovanile è *stato fortissimo bevitore*, consumando anche 5 o 6 litri di vino al giorno; non ha fatto uso di liquori; forte fumatore.

Il p. ha sempre goduta buona salute sino al 1918, epoca in cui verso l'ottobre ammalò *d'influenza* con complicazioni broncopolmonari che durarono circa due mesi.

Nel 1923 ha notato che al mattino a digiuno insorgeva tosse con espettorato mucoso e l'accesso di tosse determinava conati di vomito, con emissione talvolta di liquido mucoso, talora con residui d'alimenti ingeriti la sera precedente. Verso giugno o luglio 1924 con una certa frequenza, subito dopo l'ingestione di cibo, compariva nausea e vomito: nelle materie emesse il p. non ha mai notato presenza di sangue. L'alvo è stato sempre regolare, l'appetito buono, l'urinazione abbondante. Nell'ottobre 1924 ha cominciato a notare che

alla sera la regione perimalleolare presentava un modico grado di edema che al mattino scompariva. Verso il gennaio 1925 il p. notò che l'ingestione, anche di modiche quantità di cibo o bevande determinavano un notevole senso di peso all'epigastrio. Contemporaneamente ebbe a notare un lento ma progressivo *aumento del volume dell'addome*. In seguito a una dieta lattea in un primo tempo osservò una diminuzione del volume dell'addome ma ben presto gli edemi esistenti si fecero molto più evidenti estendendosi intieramente agli arti inferiori e anche allo scroto.

Da circa un mese il p. aveva sospeso il lavoro, pur non stando a letto; il mese dopo, accompagnato da lievi brividi, insorse febbre modica (37°.5) che durò circa tre giorni.



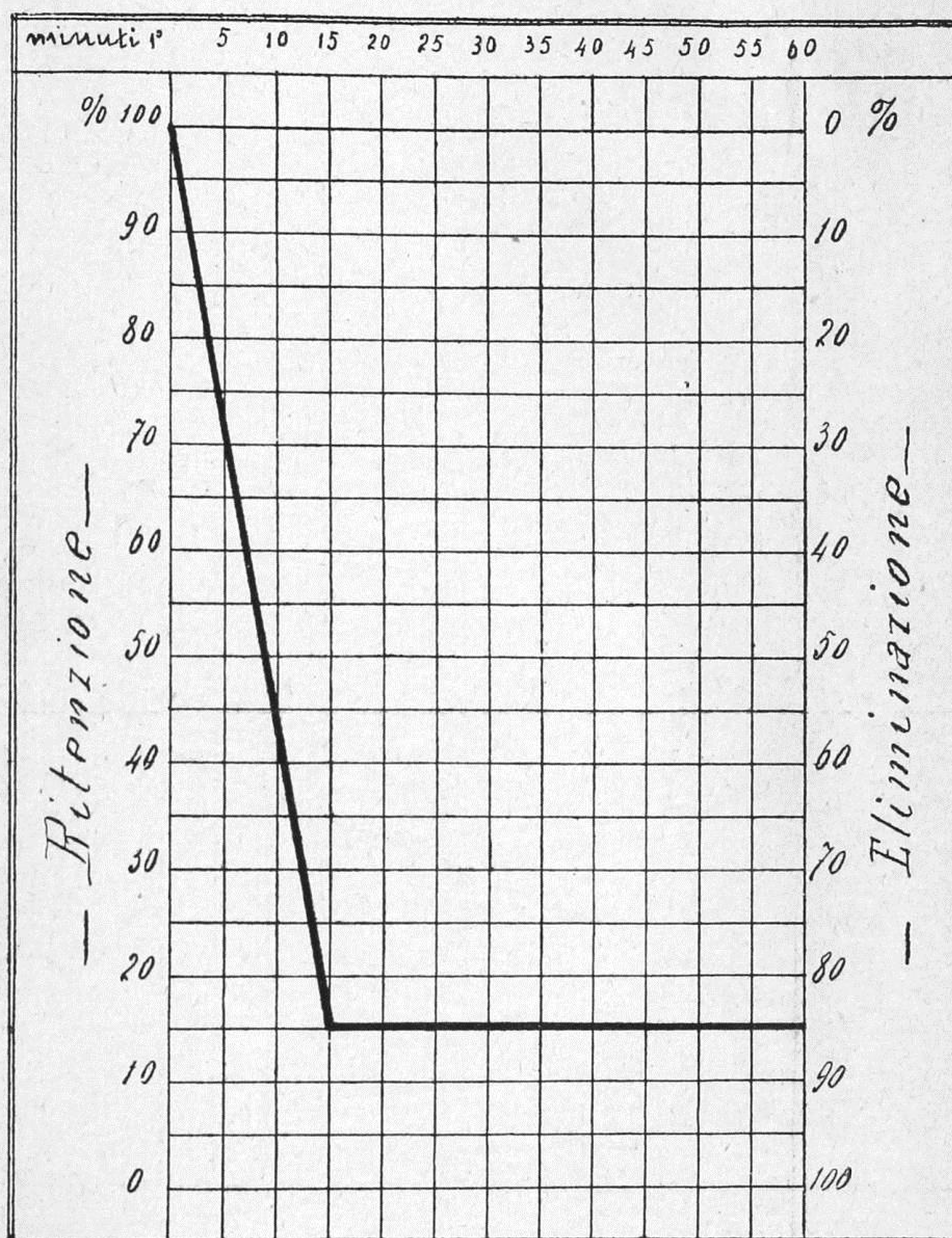
Grafica 1.

Analizzando i risultati della prova in tutti questi pazienti abbiamo creduto pratico dividere la curva della eliminazione in quattro tipi. Per questa classificazione ci siamo attenuti in modo speciale al comportamento del colore nella seconda parte della prova cioè tra i quindici e i sessanta minuti.

Crediamo che solo questa parte ci può indicare con maggiore approssimazione l'*attività epatica cellulare* mentre la linea del grafico che trascorre dal momento dell'iniezione sino al quindicesimo minuto pressochè somiglianti in tutti i casi, ci indica il potere di fissazione dei tessuti, endoteli e l'*attività epatica endoteliale*. In questi grafici vediamo a destra l'« eliminazione ». In-

tendiamo perciò la quantità di fenoltetracloroftaleina che è scomparsa dalla corrente sanguigna e non quella che solamente esce col flusso biliare. A sinistra abbiamo scritto vicino ai percentuali la parola «ritenzione»; ciò vuol significare la quantità di colorante che abbiamo ritrovato ancora nel circolo nei tempi segnati in alto.

Oltre al tipo normale già enunciato (grafico N. 1) possiamo trovare i tre altri tipi d'eliminazione:



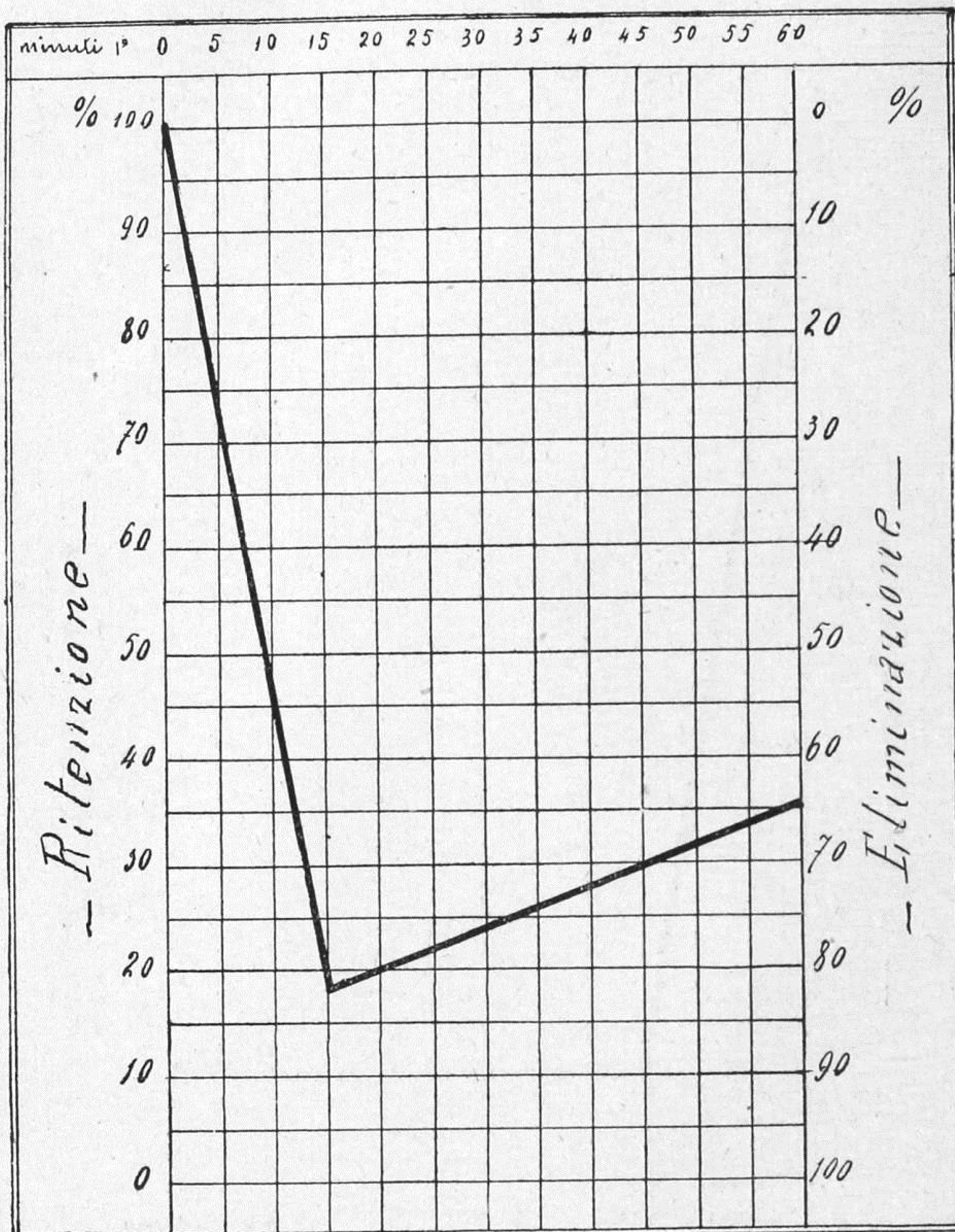
Grafica 2.

a) La percentuale dei 15 minuti eguale alla percentuale del 60 % al minuto. Si presenta generalmente nei fegati la cui reazione funzionale è pressochè nulla. Questa caratteristica l'abbiamo trovata in vari casi (cirrosi nel periodo ascitico, sempre cirrosi a lento decorso). (Grafica N. 2).

b) Può succedere che al secondo dosaggio si trovi nella prova un aumento del contenuto in colorante sopra quello del 15° minuto; così, per es., in un caso tipico di ittero ostruttivo grave, il dosaggio dei 15 minuti dava 15 % e ai 60 minuti 25 %. Questa classe d'eliminazione è generalmente associata a stati di seria insufficienza epatica. (Grafica N. 3).

c) C'è una quarta forma d'eliminazione; grande ritenzione nel primo tempo e poi forte discesa ai 60 minuti fino quasi al normale. Questi casi indicano sempre una forte attività compensatoria di quell'organo. (Grafica N. 4).

Dai casi clinici da noi osservati e descritti rileviamo che la prova della fenoltetracloroftaleina si può utilizzare nella clinica in due tipi principali di



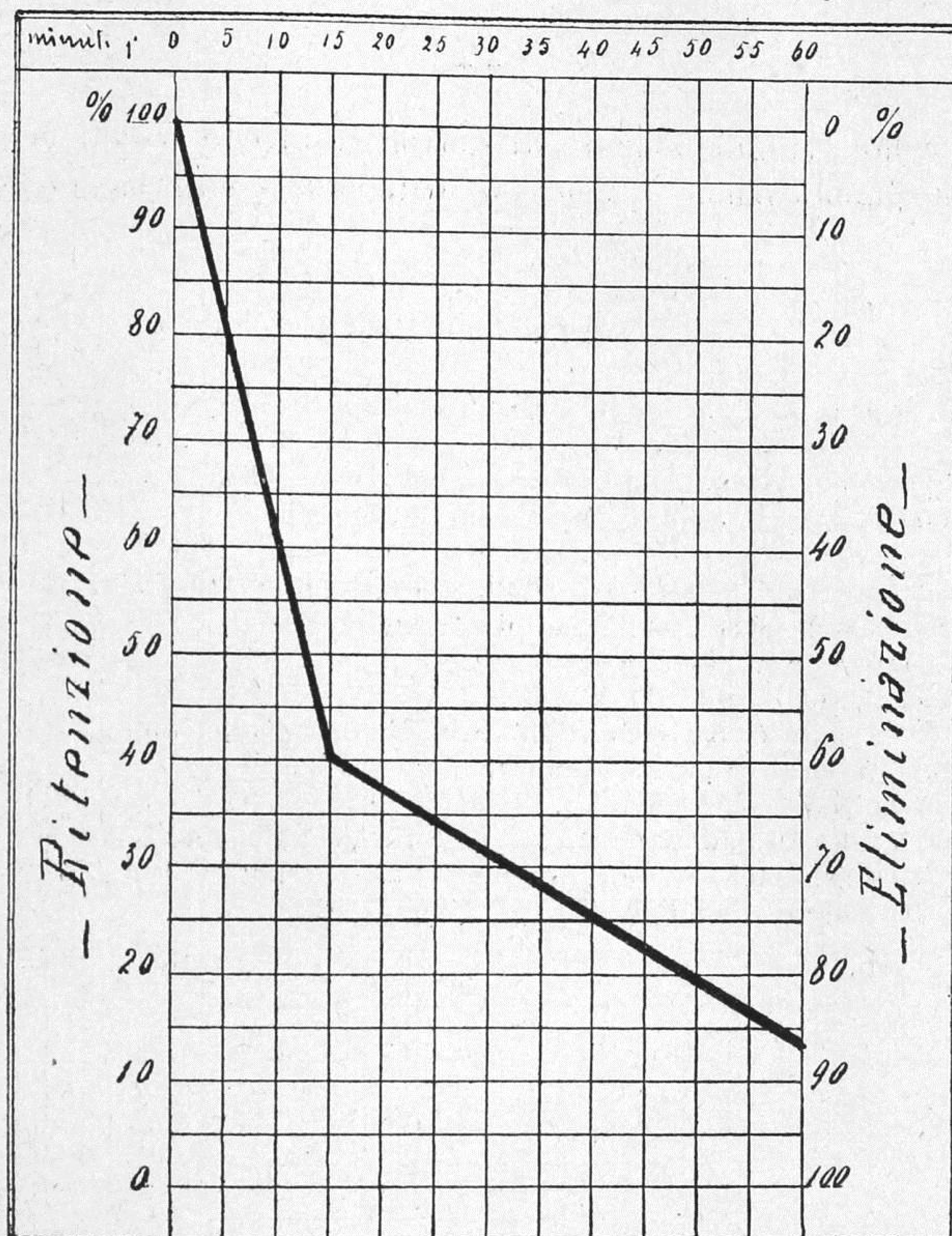
GRAFICA 3.

pazienti; 1) Casi di insufficienza epatica evidente, cirrosi in periodo ascitico, neoplasie conclamate, processi degenerativi acuti e cronici tossici o infettivi, casi tutti cioè nei quali la prova non avrà altro scopo che informarci sulla gravità del processo e sulla attività compensatrice dell'organo; 2) Nei pazienti senza deficit epatico evidente, clinicamente la prova può dare il massimo del suo valore come elemento diagnostico per scoprire così insufficienze epatiche latenti.

Per quanto riguarda alla sostanza colorante e ai risultati della prova possiamo concludere:

1) Che il colorante fenoltetracloroftaleina non ha una specifica affinità nè con la cellula nè col sistema reticolo endoteliale nè con altri tessuti.

2) Che però può utilizzarsi nella Clinica per provare lo stato della funzionalità epatica perchè è in questo organo ove si radunano efficacemente varie cause che contribuiscono alla scomparsa della fenoltetracloroftaleina: *a*) attivo metabolismo di questo organo che realizza la riduzione di questa so-



GRAFICA 4.

stanza trasformandola in un composto incolore; *b*) attiva fagocitosi realizzata dal sistema di Kupffer ed endoteli; e per ultimo *c*) la eliminazione biliare.

3) Con la generalità degli Autori consideriamo di reale valore il risultato positivo della prova come indice di disfunzione epatica, sia questa consecutiva a lesione del sistema di Kupffer e cellula epatica o alterazioni intralobulari della circolazione sanguigna o biliare.

4) Crediamo che l'osservazione comparata della ritenzione nel quindicesimo e sessantesimo minuto è un elemento di capitale importanza per indicare la funzionalità, l'attività di quel fegato.

5) Non abbiamo potuto constatare una curva d'eliminazione che possa essere chiaramente indice d'una determinata lesione epatica, sia nelle cirrosi sia nelle neoplasie o negli altri casi studiati.

6) Consideriamo che ogni caso deve essere interpretato assieme alla minuziosa osservazione clinica e sempre tenendo presente la possibile eliminazione renale, attiva fagocitosi, potere di fissazione dei tessuti, cause tutte che nei singoli casi possano prendere differente importanza.

*
* *

Un particolare ringraziamento al dottor Manfredo Ascoli che mi ha suggerito questa pubblicazione e che con utili indicazioni ha facilitato il mio lavoro.

BIBLIOGRAFIA.

1. Abel e Rountree. J. Pharmacol. e Exp. Therap., 1, 1909.
2. Boardman e Schoomaker. The Am. Journ. of Med. Science, nov. 1924.
3. Delprat, Epstein e Kerr. Arch. of Int. Med., ott. 1924.
4. Bloom, Rosenau. Arch. of Int. Med., nov. 1924.
5. Aaron, Beck e Schneider. Journ. Am. Med. Ass., nov 1921.
6. Rountree, Hurwitz e Bloomfield. Bull. Joh. Hopkins Hosp., 24, 1913.
7. Fiessinger e Longchampt. La Presse Méd., luglio 1925.
8. Rosenthal. Journ. Am. Med. Ass., n. 79, 1922.
9. Greenbaum e Brown. Ibid., V, 82, 1924.
10. Merklen, Wolf e Arnovljevitch. Bull. Soc. Méd. d. Hôp., luglio 1925.
11. Kunfi. Klin. Wochensch., 23 sett. 1924.
12. Maurer e Gatewood. J. A. M. A., 13 marzo 1925.
13. Mogena. Arch. des Maladies de l'app. digest., gennaio 1925.
14. Piersol e Bockus. Arch. of. int. Med., 15 maggio 1923.
15. Rosenthal. J. Pharm. and Exp. Terap., giugno 1922.

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1° Febbraio 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di anatomia patologica della Regia Università di Catania
diretto dal prof. Umberto Parodi.

Contributo alla conoscenza delle alterazioni del sistema nervoso centrale nella malaria

per il dott. Riccardo Reitano, aiuto.

La scuola romana in Italia con Marchiafava e Bignami, ha largamente e per prima, contribuito alla conoscenza della Anatomia Patologica dei centri nervosi della malaria; Marchiafava fin dal 1881 rilevò lo stato iperemico delle meningi, l'aspetto melanotico del cervello, in relazione alla maggiore o minore quantità di pigmento contenuto nei globuli rossi parassitiferi, le emorragie puntiformi della sostanza cerebrale e della retina e la loro disposizione perivasale; studiò il ciclo di sviluppo dei parassiti contenuti nei vasi, e osservò anche, che i globuli rossi fuoriusciti dai vasellini, non appartenevano al tipo parassitifero.

Fini lesioni delle cellule nervose, nei casi di perniciosa con sintomi cerebrali, furono descritte dal Bignami, che osservò reperti di cromatolisi parziale o totale delle cellule nervose, specie delle grandi e piccole cellule piramidali, con alterazioni regressive del nucleo, più o meno intense. Notò anche una certa somiglianza tra queste alterazioni e le modificazioni determinate dall'ischemia sperimentale e, senza escludere la azione di ipotetiche sostanze tossiche, prodotte dai parassiti, osservava come l'intasamento dei vasi cere-

brali con globuli rossi parassitiferi potesse agire allo stesso modo, che una ischemia relativa, temporanea.

Studiando con fini metodi di tecnica, Cerletti descrisse nel cervello di individui morti di perniciosa, uno speciale reperto di neo-formazione vasale (fini capillari, che decorrono in vario numero paralleli o intrecciati, formando come dei fascetti vasali).

Questa particolare disposizione vasale non si osserverebbe soltanto nei casi di perniciosa malarica, bensì anche nei casi di demenza di origine luetica e forse anche nella senilità. Al Cerletti è sembrato singolare, che questa iperproduzione di capillari, da Lui costantemente osservata in otto casi di perniciosa studiati, avvenga nel breve tempo in cui si svolge l'infezione. A taluno però (V. Ascoli) non fa meraviglia il reperto, in quanto è noto, che la sindrome di una perniciosa mortale è spesso preceduta da accessi più o meno gravi; d'altra parte, dato il numero esiguo di casi studiati dal Cerletti, non si può ritenere il reperto come costante in tutti i casi di perniciosa.

Alle alterazioni gliali nella malaria rivolse per primo l'attenzione Lafora. Egli osservò nella sostanza grigia, ma più chiaramente nella sostanza bianca, grossi astrociti con grossi prolungamenti gliali e una avanzata degenerazione del protoplasma; un reperto questo frequente nei processi generali acuti del cervello. Mentre Lafora osservava solo alterazioni cellulari a carico della glia, Margulis per primo descriveva produzioni gliali, reattive a focolai di necrosi della sostanza cerebrale, intorno a vasi con stasi.

Spetta al Dürck il merito di aver studiato con particolare attenzione le proliferazioni gliali a focolaio, nella malaria.

Evidentemente il quadro macroscopico della perniciosa cerebrale malarica, quale risulta dalle varie memorie di questo A., non differisce dalle classiche descrizioni di Marchiafava e Bignami; il Dürck ha però portato qualche nuovo contributo, riconoscendo nel corpo calloso una sede frequente di emorragie puntiformi, osservando, che le conseguenze del disturbo circolatorio nel cervello malarico, possono talvolta esplicarsi in piccoli focolai di rammollimento, ben controllabili istologicamente, ma difficilmente visibili ad occhio nudo. Solamente in un caso l'A. osservò nel ponte un focolaio di rammollimento ben visibile macroscopicamente.

Recentemente poi, in casi di malaria perniciosa, ha potuto osservare reperti di calcificazione dei vasellini e della sostanza nervosa, senza per altro attribuire a tale reperto significato di specificità.

La proliferazione gliale perivasale secondo gli studi del Dürck, è un fenomeno, che non manca quasi mai nella perniciosa malarica, non è specifica però di questa infezione, poichè si riscontra in altri processi infiammatori e degenerativi del sistema nervoso centrale. Nella lamella limitante di glia si vedono comparire aggruppamenti lineari di piccole, rotonde, cellule gliali, che rappresenterebbero elementi reattivi difensivi di fronte alle tossine, diffuse dall'interno dei vasi. Questi piccoli elementi gliali perivasali, moltiplicandosi, tendono ad estendersi nella zona circostante, raccogliendosi qua e là in accumuli più o meno irregolari e numerosi. Nello stesso tempo queste

cellule rigonfiano, diventano ameboidi per l'assunzione di prodotti disintegrativi dei tessuti, lesi dalle tossine, tendono a disporsi in grossi accumuli perivasali, che hanno, secondo Dürck, tutte le caratteristiche di piccoli focolai di rammollimento; questi non dipenderebbero tanto dal fatto ischemico, quanto dal rapido dissolversi dei tessuti, danneggiati dall'azione tossica del veleno plasmodico.

Sebbene il Dürck, nello stabilire l'istogenesi dei focolai microscopici di rammollimento, non ascriva importanza al disturbo circolatorio, pure è opportuno notare, che proprio ad esso l'A. in altre parti del lavoro ha attribuito notevole importanza patogenetica.

Un altro fenomeno, interessante morfologicamente e notevole per le conseguenze funzionali a cui può dar luogo, è il processo neurofagico. In genere i processi neurofagici, già descritti da Alzheimer nei processi progressivi e regressivi del cervello, si svolgono nella malaria, negli strati profondi della corteccia e non rivestono nessun carattere di specificità. Carattere di specificità si deve invece attribuire, secondo Dürck, ai nodi gliali della malaria per la particolare disposizione, per la singolare forma, che assumono in questa malattia. I noduli gliali non mancherebbero mai nella perniciosa, il loro numero sarebbe però molto variabile: a volte isolati, a volte numerosissimi in alcuni territori, in altri casi infine diffusi a tutto il cervello. Essi si svolgerebbero con predilezione nella sostanza bianca subcorticale, ma non occuperebbero mai la zona corticale. Seguendo col Dürck, il nodo nel suo graduale costituirsi, osserviamo in un primo tempo l'accumulo disordinato di cellule gliali proliferate intorno ad un vaso, ordinariamente un capillare, pieno di globuli rossi parassitiferi. Presto però, le cellule diventano più ricche di protoplasma, si dispongono longitudinalmente, assumono una chiara forma a bastoncello e dimostrano una spiccata tendenza alla disposizione radiale, dando origine alle cosidette « formazioni a rosetta ». Rari leucociti a nucleo polimorfo possono talvolta trovarsi fra le cellule del nodo gliale, ma si tratta di un fenomeno transitorio, intercorrente, che non ha alcuna funzione nella produzione del nodo stesso.

Questa disposizione radiale tende sempre più ad accentuarsi intorno al vaso, poi che anche il nucleo e il corpo cellulare si orientano morfologicamente in tal senso: si forma così la caratteristica « figura a margherita » o granuloma malarico del Dürck. Alla istogenesi di questi noduli di glia non parteciperebbero mai elementi di origine ematica, mesodermale; i noduli sono formati esclusivamente di elementi di origine gliale; la loro disposizione risulterebbe sempre perivasale nella perniciosa malarica. In certi casi la zona di tessuto nervoso, immediatamente circostante al vaso, presenta caratteri di necrobiosi, ma trattandosi di un reperto incostante non può essere accolta, secondo Dürck, l'ipotesi del Margulis, che il nodo gliale sia una formazione reattiva ad un focolaio necrobiotico. Non si può neanche, secondo l'A., stabilire un rapporto genetico costante tra emorragie puntiformi e noduli di glia. In complesso il granuloma malarico rappresenterebbe, secondo Dürck, un reperto reattivo del tessuto nervoso di fronte alla azione tossica del parassita.

I focolai gliali tipici, secondo Dürck, persisterebbero nel cervello anche dopo la scomparsa dei parassiti dai vasi e degli accessi febbrili.

I fasci nervosi, che decorrono nell'ambito dei noduli di glia (studiati in preparati allestiti col metodo di Weigert), dimostrano alterazioni regressive delle guaine midollari, mentre il metodo di Bielschowsky dimostra la persistenza dei cilindrassi.

La persistenza dei noduli di glia, anche dopo la guarigione dell'infezione malarica costituisce un fatto che potrebbe, sia pure con prudenza dare fondamento anatomo-patologico a quella particolare sintomatologia clinica post-malarica, osservata indubbiamente in alcuni casi, e che ricorda i fenomeni della sclerosi multipla; conviene però essere molto prudenti, prima di ritenere come dimostrata la reale esistenza di una sclerosi multipla post-malarica.

Oesterlin ha confermato il reperto dei noduli gliali nella malaria; secondo tale A. sarebbe costante il reperto delle emorragie puntiformi, ma non risulterebbero rapporti costanti fra queste e la produzione dei noduli gliali; anche i noduli gliali osservati da Oesterlin nella malaria, presentano di massima, come nota comune, la disposizione perivascolare. Possono essere distinti in due tipi principali: 1) Noduli con un centro chiaro scarsamente provvisto di cellule, intorno al quale le cellule gliali assumono una disposizione radiata. 2) Noduli risultanti da un intreccio irregolare di cellule gliali a guisa di cespuglio senza un centro ben chiaro, senza una disposizione radiata delle cellule di glia: noduli questi molto simili a quelli riscontrati nel tifo esantematico e ben descritti da Spielmeyer. In questo secondo tipo di produzioni gliali, la disposizione perivascolare appare meno evidente e alcune volte non è ben dimostrabile: si può allora verosimilmente pensare con Oesterlin, che nella proliferazione delle cellule gliali, la parete del vaso risulti compromessa in grado minore o maggiore, non escludendo, che talora possano dimostrarsi reperti di necrobiosi a carico di detta parete e della sostanza nervosa immediatamente circostante.

Le cellule, che compongono il nodulo di glia nella perniciosa malarica, hanno, secondo Oesterlin, vario aspetto: alcune, per la grandezza e l'aspetto cromatico del protoplasma, ricordano le cellule epitelioidi, altre sono rappresentate da elementi irregolarmente conformati, con netto disegno cromatinico del nucleo; altre ancora, per la tonalità cromatica intensa, per il nucleo nettamente rotondo, ricchissimo di cromatina, ricordano il tipo linfocitario. In complesso, i noduli gliali descritti da Oesterlin nella malaria si presentano composti di diversi elementi cellulari, ora presenti in egual numero, ora con predominio di un tipo cellulare. Oesterlin non crede, che gli elementi del nodulo abbiano unica origine gliale e pensa, che non si possa escludere la compartecipazione di elementi mesenchimali.

Alexeieff ha riscontrato i tipici granulomi del Dürck in tutti i casi di malaria tropica da lui studiati, mentre nella terzana trovò noduli molto simili a quelli descritti nel tifo esantematico. Analogo reperto venne osservato recentemente da Perwuschin in casi di malaria nervosa.

Noduli gliali nel sistema nervoso centrale sono stati descritti in varie

altre malattie, ma essi sarebbero, secondo Dürck, in qualche modo diversi dal tipico granuloma malarico; secondo Dürck molto simili ai noduli gliali della malaria sarebbero quelli che si osservano nel cervello di individui morti per malattia di Chagas (Schizotrypanum Cruzi).

Devesi però notare che recentemente Spielmeyer in casi di scorbuto, Schröder in casi di anemia perniciosa descrissero dei noduli gliali con la tipica disposizione a margherita; qualunque sia il valore di specificità che le ulteriori indagini conferiranno al granuloma malarico, spetta indubbiamente al Dürck il merito di avere contribuito con la dimostrazione di reperti così interessanti, alla conoscenza delle alterazioni del sistema nervoso centrale della malaria.

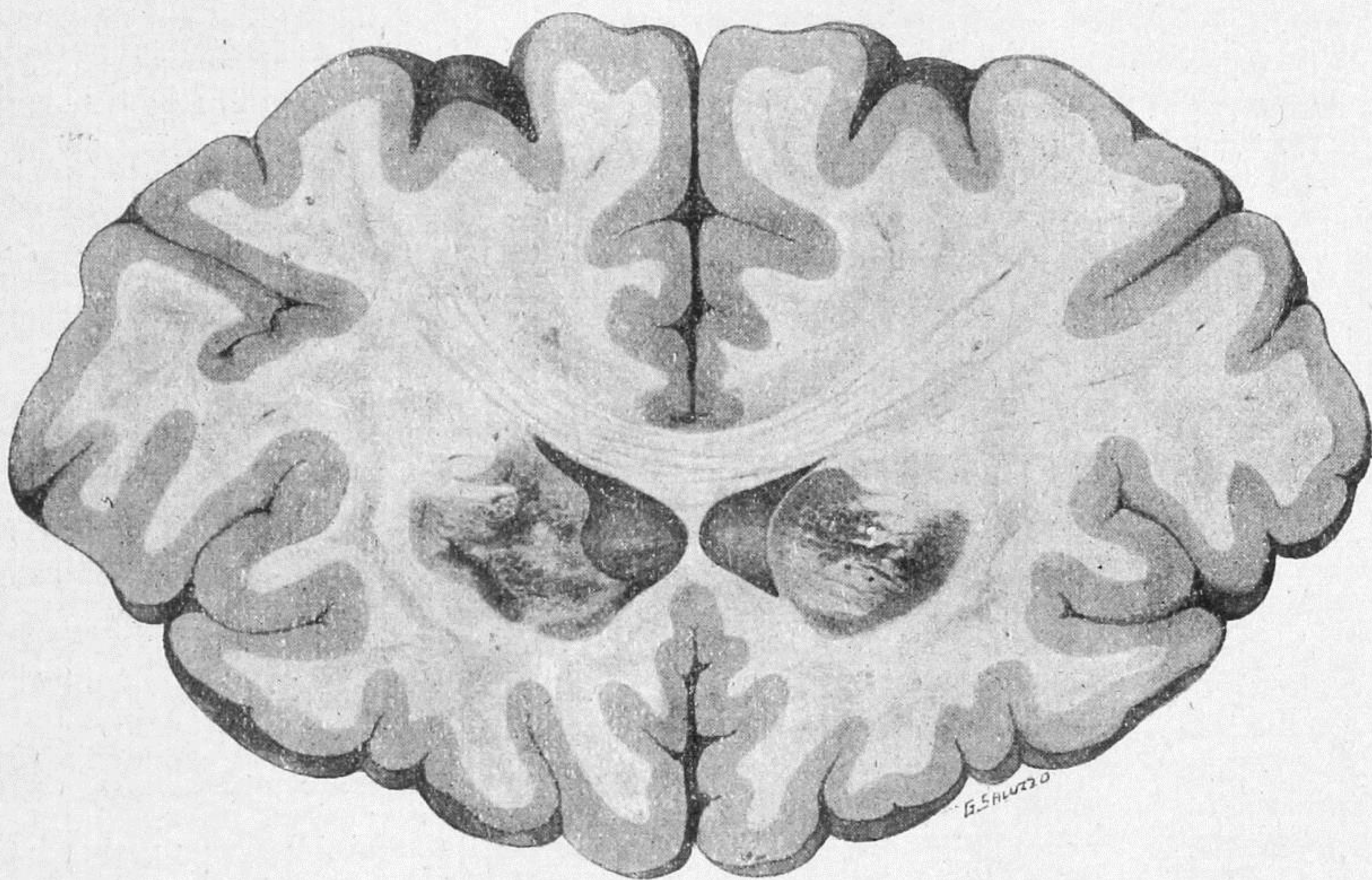


Fig. 1.

Un caso sezionato in questo Istituto ed al mio studio affidato dal prof. Parodi, sembra sotto qualche aspetto degno di particolare considerazione in rapporto alla conoscenza delle alterazioni del sistema nervoso centrale nella malaria.

Si tratta di un individuo di anni 35 da Piedimonte Etneo; non si hanno notizie cliniche; è noto soltanto, che venne raccolto sulla pubblica via e che morì dopo brevissima degenza all'Ospedale, dove venne formulata dal sanitario di guardia la diagnosi di emorragia cerebrale sinistra.

Riassumo nelle sue linee essenziali il reperto anatomo-patologico:

Cadavere ben conservato di individuo, che presenta regolare costituzione scheletrica; deperito lo stato di nutrizione; colorito terreo, assenza di edemi, sono i fatti principali, che risultano dall'esame esterno. Apparisce un discreto grado di osteosclerosi della calotta cranica; non si rilevano alterazioni a carico del seno longitudinale superiore; la dura meninge è opacata e modicamente tesa; abbondante il liquido subaracnoideo; congesta la pia meninge.

I vasi arteriosi della base, diligentemente osservati, non presentano alterazioni degne di rilievo.

La configurazione complessiva del cervello non apparisce alterata; le circonvoluzioni ed i solchi non presentano caratteri abnormi nei riguardi della loro ampiezza e del loro decorso. Modicamente diminuita la consistenza della sostanza cerebrale; colpisce invece l'osservatore un singolare colorito lavagna della corteccia ed in genere della sostanza cerebrale ed un cospicuo stato edematoso di questa.

Non appariscono sulla superficie esterna, nè sulla superficie del taglio, alterazioni di tipo emorragico.

Compiute invece le consuete sezioni frontali, appaiono all'osservatore due zone, che macroscopicamente appaiono come zone di rammollimento senza caratteri emorragici, che possono considerarsi simmetriche, sebbene a sinistra dimostrino una estensione un po' maggiore, che a destra. Il processo alterativo interessa comunque a sinistra la testa del nucleo caudato, la parte anteriore del putamen e del segmento anteriore della capsula interna; da questo lato il processo si estende posteriormente fino alla sezione, che comprende l'asse maggiore del nucleo lenticolare, interessando però soltanto la parte più esterna del putamen e le adiacenti porzioni della capsula esterna.

A destra il processo è meno avanzato, e interessa soltanto la parte anteriore del nucleo caudato, quella del putamen e del segmento anteriore della capsula interna; non raggiunge posteriormente la sezione, che interessa l'asse maggiore del nucleo lenticolare. Il globus pallidus è comunque integro da ambo i lati.

Il rimanente dell'encefalo non dimostra macroscopiche alterazioni a focolaio.

Il bulbo ed il midollo spinale con le loro meningi, non palesano alterazioni macroscopicamente dimostrabili.

La ipofisi non rivela, macroscopicamente, abnormi aspetti.

Non si rilevano alterazioni degli organi del collo; la tiroide apparisce di volume relativamente un po' ridotto, con scarsa colloide, pur conservando però una configurazione ed una tessitura di aspetto normale.

Il cuore non rileva alterazioni di volume; il miocardio è flaccido e di colorito bruno; integri gli orifizi e le valvole. Aorta integra, non risultano a suo carico alterazioni macroscopicamente rilevabili.

Si constata un grado abbastanza notevole di edema dei polmoni, che risultano abbastanza congesti.

La milza è aumentata due volte la norma; la consistenza molle; ha un colorito nerastro; possiede polpa abbondante, di colorito nerastro.

Il fegato un poco aumentato di volume, dimostra la superficie liscia, abbastanza evidente la lobulazione, colorito ardesiaco in tutto il suo complesso parenchimale; abbondante bile ipercromica nella cistifellea; pervie le vie biliari extraepatiche.

Non si osservano alterazioni macroscopiche al pancreas, alle ghiandole surrenali, al tubo digerente.

Nulla di singolare all'esame macroscopico dei vasi; integra la vescica urinaria; non si notano alterazioni uretrali, prostatiche, ureterali.

Singolare invece il reperto offerto dai testicoli, i quali dimostrano un grosso focolaio di orchite fibro-caseosa, ben circoscritto; l'epididimo non risulta interessato.

Non si apprezzano nell'organismo, focolai, macroscopicamente evidenti, di tubercolosi.

Dal complesso delle alterazioni macroscopiche, risultava quindi ragionevolmente fondato il concetto diagnostico di una infezione perniciosa malarica, e infatti tale diagnosi venne formulata all'atto della necroscopia. Ma alcuni elementi di questo quadro macroscopico, rendevano il caso singolarmente degno di un accurato studio, che venne eseguito con i metodi ben noti ed adatti della tecnica e con particolare riguardo al sistema nervoso centrale.

L'esame istologico della corteccia cerebrale e della sostanza bianca dei due emisferi dimostra quanto segue: anzitutto universalmente i piccoli vasi intraparenchimali sono ricolmi di globuli rossi parassitiferi e melaniferi. Gli endoteli (in preparati colorati col Sudan III) dimostrano spesso, nel loro pro-

toplasma granuli lipoidei. Non si osservano infiltrazioni linfocitarie o plasmacellulari intorno a questi piccoli vasi; le pie meningi dimostrano talora qualche elemento di tipo linfocitario intorno a qualche vaso. Gli elementi cellulari nervosi della corteccia specialmente nei lobi frontale e temporale presentano un contenuto endoprotoplasmatico di materiale lipoideo, pur essendo di massima ben conservata la colorabilità del nucleo e del protoplasma stesso di questi elementi; non si esclude però nell'ambito della corteccia, a carico di qualche cellula nervosa la presenza di segni di metamorfosi regressiva, risultante, nei preparati colorati col metodo di Nissl, da un aspetto uniformemente granuloso del protoplasma, da una imperfetta colorabilità del nucleo, talora da una picnosi di questo e talora da una imperfetta conservazione di rapporti fra nucleo e corpo protoplasmatico.

In alcuni distretti, particolarmente nella zona molecolare del lobo frontale e talvolta nella sostanza bianca degli emisferi, immediatamente subcorticale, si osservano, sebbene in numero esiguo, delle formazioni circoscritte, che possono comprendersi nell'ambito dei cosidetti nodi gliali del Dürck. Nel nostro caso non esistono reperti netti ed evidenti di emorragie.

I noduli gliali che abbiamo osservato hanno la struttura seguente: risultano sempre in rapporto con la sezione di un capillare, la cui parete, è in generale ben dimostrabile; comunque, il decorso del capillare risulta ben segnato dalla disposizione dei globuli rossi parassitiferi e dai granuli di pigmento. La formazione iniziale di un cosidetto nodulo gliale è rappresentata da piccoli cespugli di cellule gliali, che sembrano far corpo col reticolo fondamentale, intrecciantesi variamente allo intorno del piccolo vaso, che si considera.

Sebbene noi non abbiamo osservato mai tipiche formazioni a margherita, tuttavia ci apparisce chiara in alcuni preparati la disposizione radiale delle cellule di glia intorno al piccolo vasellino centro nodulare.

Risulta particolarmente interessante il reperto istologico presentato dal corpo striato nella sua simmetrica alterazione. Vi si osservano zone di deciso rammollimento della sostanza nervosa, ed aree nelle quali invece apparisce quel reperto, che, secondo Spielmeyer, può definirsi come stato spongioso. Le zone di deciso rammollimento sono caratterizzate da una trama a larghe maglie più o meno irregolari, costituita da esili vasi pervii, contenenti globuli rossi parassitiferi; nelle maglie sono contenute numerose cellule granulo adipose, ricchissime di materiale lipoideo; nell'ambito delle zone decisamente rammollite, soltanto una ricerca paziente ha dimostrato qualche zona di aspetto necrobiotico, non ben colorabile nei suoi elementi costitutivi. Queste zone di deciso e progredito rammollimento si alternano con altre, nelle quali, di fronte alla regressione dell'elemento nervoso si stabilisce come una rarefazione ed un aspetto spongioso del tessuto, mentre gli elementi gliali compresi nella compagine del tessuto stesso, dimostrano evidente attività elaboratrice di prodotti lipoidei. Spiccano però fra questi elementi gliali, alcuni grossi elementi provvisti di largo protoplasma abbastanza omogeneo lievemente vacuolizzato alla periferia, di un grosso nucleo pallido in generale eccentrico, i quali per il loro aspetto complessivo possono definirsi come « Gemastete Gliazellen » intese secondo Spielmeyer. Scarsa ovunque la reazione della fibroglia sebbene in qualche punto abbastanza evidente. Nell'ambito di queste zone i vasi appaiono pervii e contengono numerosi globuli rossi parassitiferi.

Una particolare indagine venne compiuta sui vasi sanguigni pertinenti al corpo striato e specialmente alla zona macroscopicamente alterata. Questa ricerca paziente non ha concesso di rilevare alterazioni nè di tipo arteriosclerotico, nè di tipo flogistico produttivo endovascolare con tendenza obliterante, nè reperti di occlusione trombotica del lume vasale. Soltanto si constatò talvolta qualche cenno di infiltrazione perivasale linfocitaria, concomitante a numerosi elementi lipoidiferi.

Non si osservano alterazioni singolari a carico del talamo ottico. Interessanti alterazioni si osservano a carico della corteccia cerebellare: in essa appare qualche reperto di regressione a carico di alcuni elementi di Purkynie, caratterizzato da una progressiva omogeneizzazione del corpo protoplasma-

tico delle cellule, dalla atrofia e talora dalla scomparsa completa del corpo cellulare. Nella zona molecolare della corteccia cerebellare, abbiamo notato qualche nodulo pericapillare di glia, risultante da un vario atteggiamento di elementi gliali iperplastici e ipertrofici, compresi nelle maglie di un lasso tessuto fondamentale di aspetto irregolarmente reticolato. Qualche cenno di alterazione regressiva venne notato anche a carico delle cellule del nucleo dentato.

Qualche nodulo gliale pericapillare, senza disposizione radiata, venne osservato nella sostanza bianca del cervelletto.

La presenza di qualche nodulo di glia con caratteri simili, venne notata nella sostanza bianca del bulbo.

L'esame istologico del miocardio, della milza, del fegato, dei gangli linfatici, delle surrenali, dimostrò il comune reperto delle note alterazioni di natura malarica.

Notiamo soltanto la singolare ricchezza di globuli rossi parassitiferi nei capillari del miocardio; non abbiamo potuto con sicurezza constatare la presenza dei parassiti nella compagine delle sue fibre, sebbene a questo dato abbiamo rivolta particolare attenzione, riferendoci alle ricerche di Gaskell e Millar (1920). (Vedi il Capitolo sulla Infezione da Emosporidi (Malaria) scritto da Dionisi nel Trattato di Lustig).

Degno di nota il reperto istologico del testicolo: L'osservazione dimostrò una formazione granulomatosa, a carattere infiltrativo linfocitario, con aree di necrosi caseosa e con evidenti reperti di endoarterite produttiva.

CONSIDERAZIONI.

Di fronte alle comuni conoscenze, che si hanno sulla Anatomia Patologica della malaria, e specialmente, del sistema nervoso in questa malattia, il caso assume una particolare significazione sotto tre punti di vista principali:

1) In quanto conferma la presenza dei nodi gliali descritti dal Dürck.

2) In quanto è caratterizzato, macroscopicamente, dalla presenza di rammollimenti simmetrici della parte anteriore del corpo striato, i quali conferiscono al quadro anatomico la sua impronta singolare.

3) Per la complicanza di una lesione sifilitica gommosa nello organismo (testicolo).

Nei riguardi della produzione dei nodi gliali il caso nostro dimostra, che essi si possono imporre indipendentemente da reperti di emorragie, come Dürck ha già dimostrato; che essi si sono sempre osservati in rapporto a piccoli vasi con globuli rossi parassitiferi e che essi si formano indipendentemente dalla presenza di alterazioni di tipo necrobiotico. Risulta dal nostro studio confermata la natura gliale di questi noduli, alla cui formazione non partecipano, secondo i reperti da noi osservati, elementi cellulari mesodermici. E se sulla scorta dei nostri preparati, noi tentiamo di ricostruire il meccanismo genetico di tali noduli, essi ci appariscono come una reazione diretta iperplastica, localizzata della glia alla diffusione di materiale tossico, derivante dal contenuto del capillare, quasi una barriera difensiva che il tessuto oppone alla azione del materiale tossico. Sebbene non si possa escludere, che eventualmente noduli gliali si istituiscano anche sulla base di un processo neurofagico, tuttavia il caso nostro non offre reperti diretti in favore della genesi neurofagica del nodulo gliale nella malaria. La nostra indagine dimo-

stra inoltre la presenza di noduli gliali nella corteccia cerebrale e cerebellare, e specialmente nello strato molecolare di questa. Ciò in realtà differisce un poco dai risultati della osservazione del Dürck, il quale nella malaria non constatò noduli gliali corticali, ma conferma invece il risultato della indagine di Oesterlin, che rilevò nella infezione malarica la presenza di noduli gliali nello strato molecolare del cervelletto.

Non ci sembra d'altra parte possibile riferire la produzione dei noduli gliali da noi osservati a cause eziologiche diverse dalla malaria, perchè troppo intimo ci risulta il rapporto fra capillare contenente globuli rossi parassitiferi e la reazione corrispondente della glia.

L'interpretazione del reperto di rammollimento simmetrico del corpo striato deve essere fatta con particolare prudenza e con indirizzo rigidamente positivo, poichè non dobbiamo dimenticare, che il complessivo reperto si è imposto in un individuo luetico (orchite gommosa), deceduto per una perniciosa malarica. Credo doveroso insistere sul fatto, che la ricerca più paziente venne compiuta con lo scopo di riconoscere lo stato delle arterie centrali corrispondenti alla zona alterata; e che in questa indagine si tenne sempre presente in primissima linea la possibilità di interpretare il reperto sulla base di una eventuale alterazione vascolare di natura luetica.

Orbene, dopo attenta e paziente indagine, si può escludere, che il processo regressivo del corpo striato possa in qualche modo essere riferito ad alterazioni luetiche vascolari di tipo obliterante, poichè reperti di endovascolite obliterante non vennero confermati mai. Inoltre apparisce esclusa ogni responsabilità di eventuali alterazioni aterosclerotiche o di trombosi in rapporto alla patogenesi del processo morboso perchè alterazioni vasali di questo tipo non sono state osservate. Ci manca adunque una base obbiettiva e sicura per interpretare il processo morboso del corpo striato come secondario ad una comune grossolana alterazione vascolare.

Si poteva allora pensare, che la lue avesse agito in qualche altro modo, determinando simmetricamente nel corpo striato una alterazione caratterizzata da reperti degenerativi con qualche nota di infiltrazione linfocitaria, poichè qualche nota di questa infiltrazione perivasale esisteva nel quadro descritto. In realtà questa possibile interpretazione rimane semplicemente ipotetica poichè nessun fatto assolutamente obbiettivo la suffraga, pur considerando il fatto che la assenza di treponemi, insistentemente ricercati, la assenza di alterazioni luetiche nella rimanente parte dello encefalo non rappresentino di per se dati di fatto assolutamente sicuri per escludere ogni responsabilità della lue nella patogenesi del processo morboso. Era possibile anche pensare, che la interferenza di una infezione malarica avesse potuto in qualche modo modificare il reperto determinato dalla lue. Data la simmetria del processo alterativo e i caratteri di esso, non risultava d'altra parte illogico pensare, che esso rappresentasse un qualche tipo singolare, di alterazione degenerativa del corpo striato, ma il reperto cellulare della glia non concedeva di includerlo nel quadro della malattia di Wilson, nè nel quadro, analogo isto-

logicamente secondo Spielmeyer, della pseudosclerosi. Non restava quindi che riferire alla malaria stessa il reperto osservato.

In favore di questa possibile interpretazione stà la osservazione diretta, la quale dimostra in modo veramente suggestivo lo svolgersi dei singoli focolai costituenti il complesso degenerativo del corpo striato in rapporto ai piccoli vasi sanguigni, ricolmi di globuli rossi parassitiferi: inoltre il fatto, che il processo morboso si svolge secondo un tipo nettamente degenerativo intorno e lungo questi piccoli vasi, dimostrando quasi una gradazione successiva di intensità, in zone, che non dimostrano alcuna reazione infiltrativa flogistica; stanno inoltre in favore di una eventuale responsabilità della malaria nella patogenesi del processo le considerazioni precedentemente fatte.

D'altra parte, alla supposta patogenesi malarica delle simmetriche alterazioni regressive del corpo striato potrebbero opporsi due ordini di considerazioni: anzitutto si domanda la ragione della localizzazione del processo morboso nelle due zone simmetriche indicate, e si domanda anche il perchè soltanto in queste due zone il parassita malarico agisca in quel determinato modo, quando universalmente in tutto l'ambito dello encefalo si osservano capillari, ripieni di globuli rossi parassitiferi. A questa obbiezione può rispondersi in realtà osservando, che non è escluso che la regione notata, dato il tipo spiccatamente terminale delle sue arterie, possa risultare singolarmente sensibile alla azione meccanico-tossica del parassita malarico, in quanto che esso accumulandosi nei vasi della regione stessa può con ogni verosimiglianza determinarvi una azione ischemizzante e tossica particolarmente intensa. E ciò sembra valere anche quando si prescinda dal ricordare come la stessa regione si dimostri talvolta singolarmente sensibile di fronte ad altri eventuali agenti tossici, noti ed ignoti, in altre forme morbose degne di interesse, nella patologia dello encefalo.

Un'altra obbiezione può essere mossa all'indirizzo interpretativo sopra accennato: si potrebbe difatti osservare, che il complessivo reperto del corpo striato rappresenti un complesso anatomico sproporzionato al decorso clinico di un attacco di perniciosa malarica: il complessivo reperto ci dà la impressione infatti di un processo recente, ma non recentissimo e quasi colpito in diversi momenti della sua evoluzione. Ma anche sotto questo punto di vista l'osservazione clinica e la esperienza di un illustre Clinico della malaria ci sorregge in modo veramente suggestivo. Noi ricordiamo quanto scrive Vittorio Ascoli a pagina 710 del suo trattato: L'illustre A. dice: i disturbi nervosi (nella malaria) non spuntano ai primi colpi della infezione, ma dopo parecchi attacchi, come se le lesioni nervose avessero bisogno di crescere, di essere più profondamente penetrate e quasi consolidate dal rinnovarsi della schizogenesi; e a pagina 713 l'illustre Clinico ricorda, che in un caso da lui studiato per circa due mesi sopravvenne ad un accesso non gravissimo di perniciosa letargica, lo scandimento di talune sillabe cui seguiva di tratto in tratto la pronunzia precipitosa di altre; nel periodo di osservazione di circa un mese e mezzo il malato ebbe quattro recidive non concomitando alcun miglioramento nel disturbo della parola. Questi cenni ci dimostrano a sufficienza

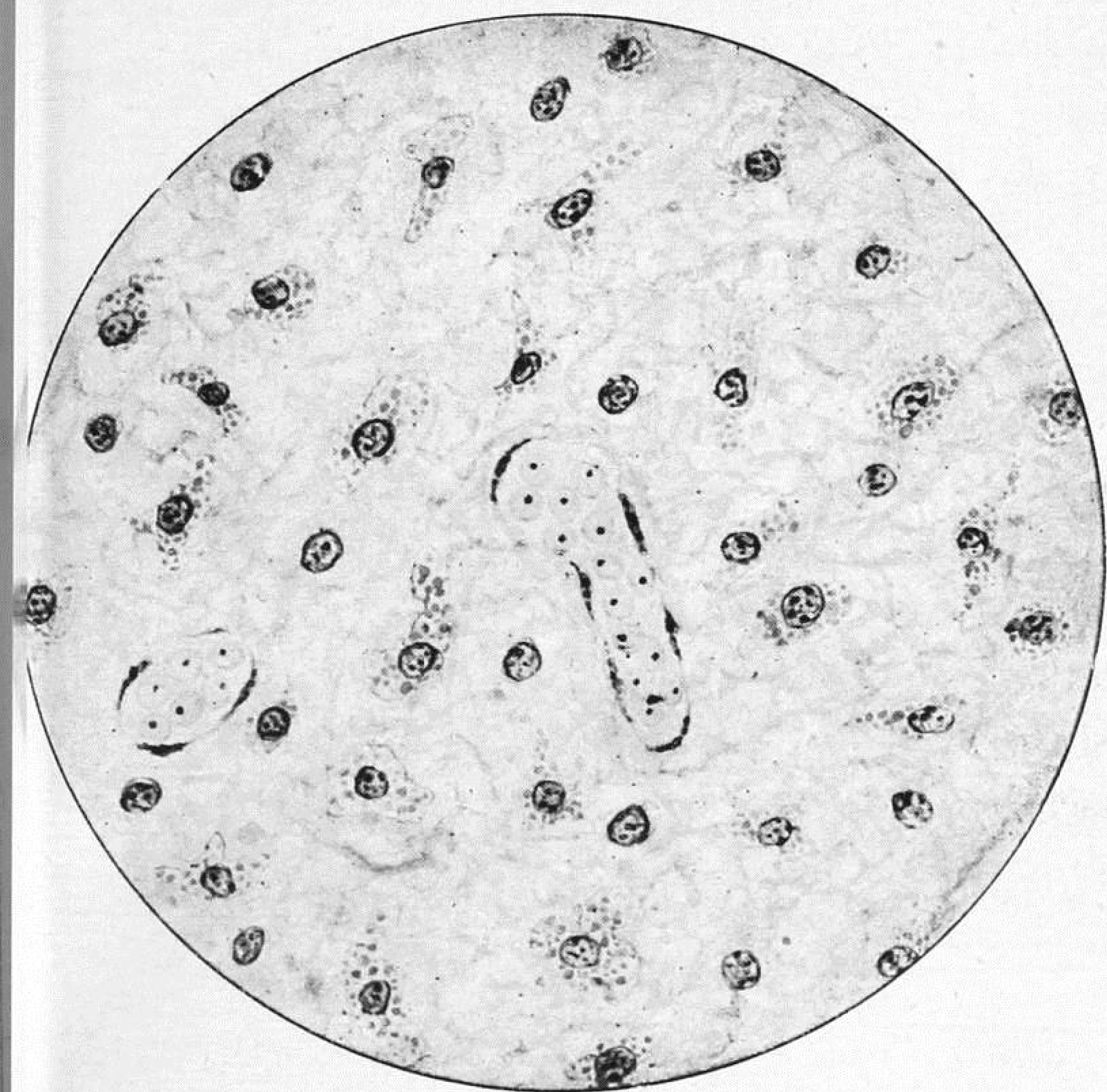


Fig. 2.

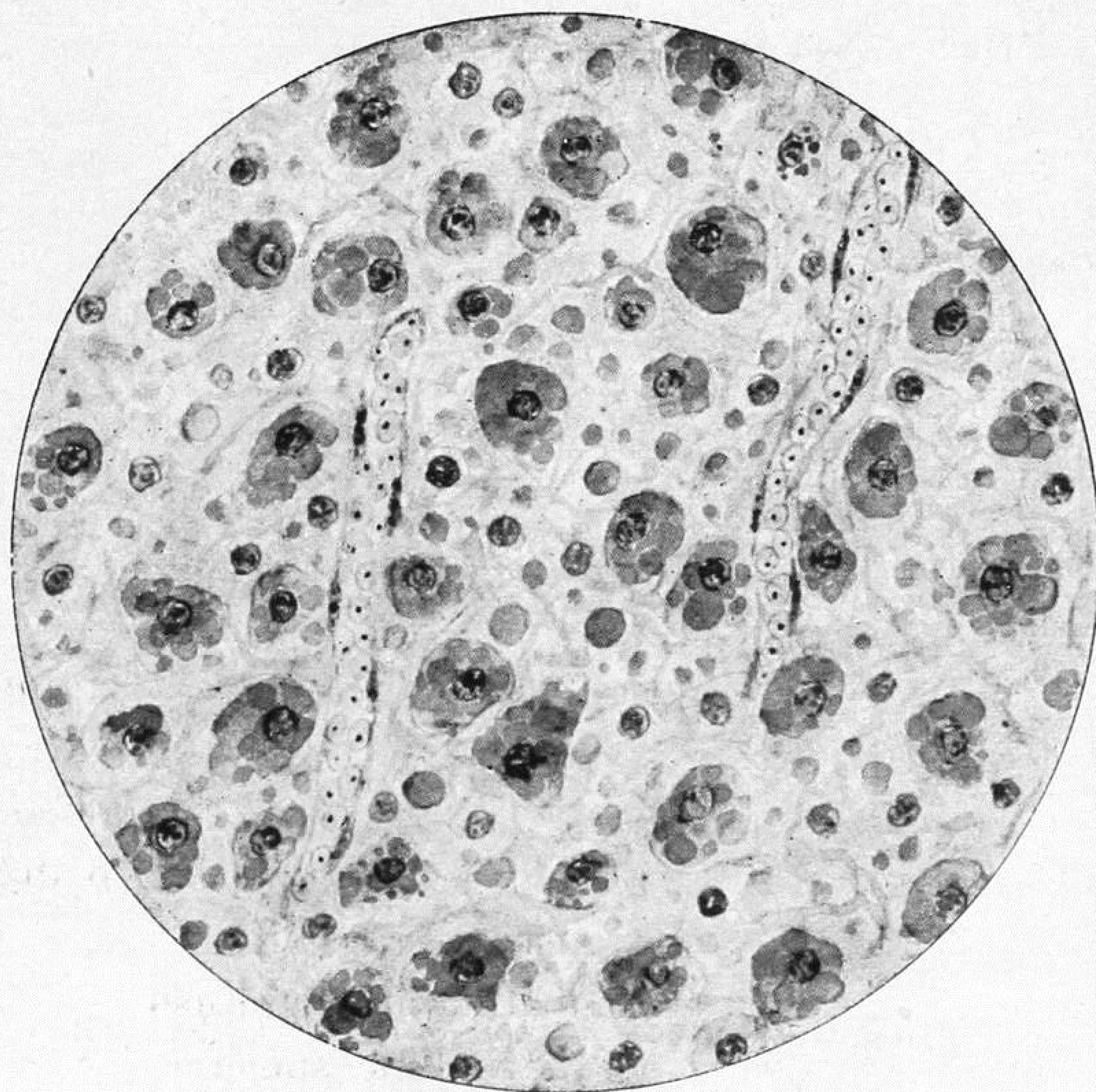


Fig. 3.

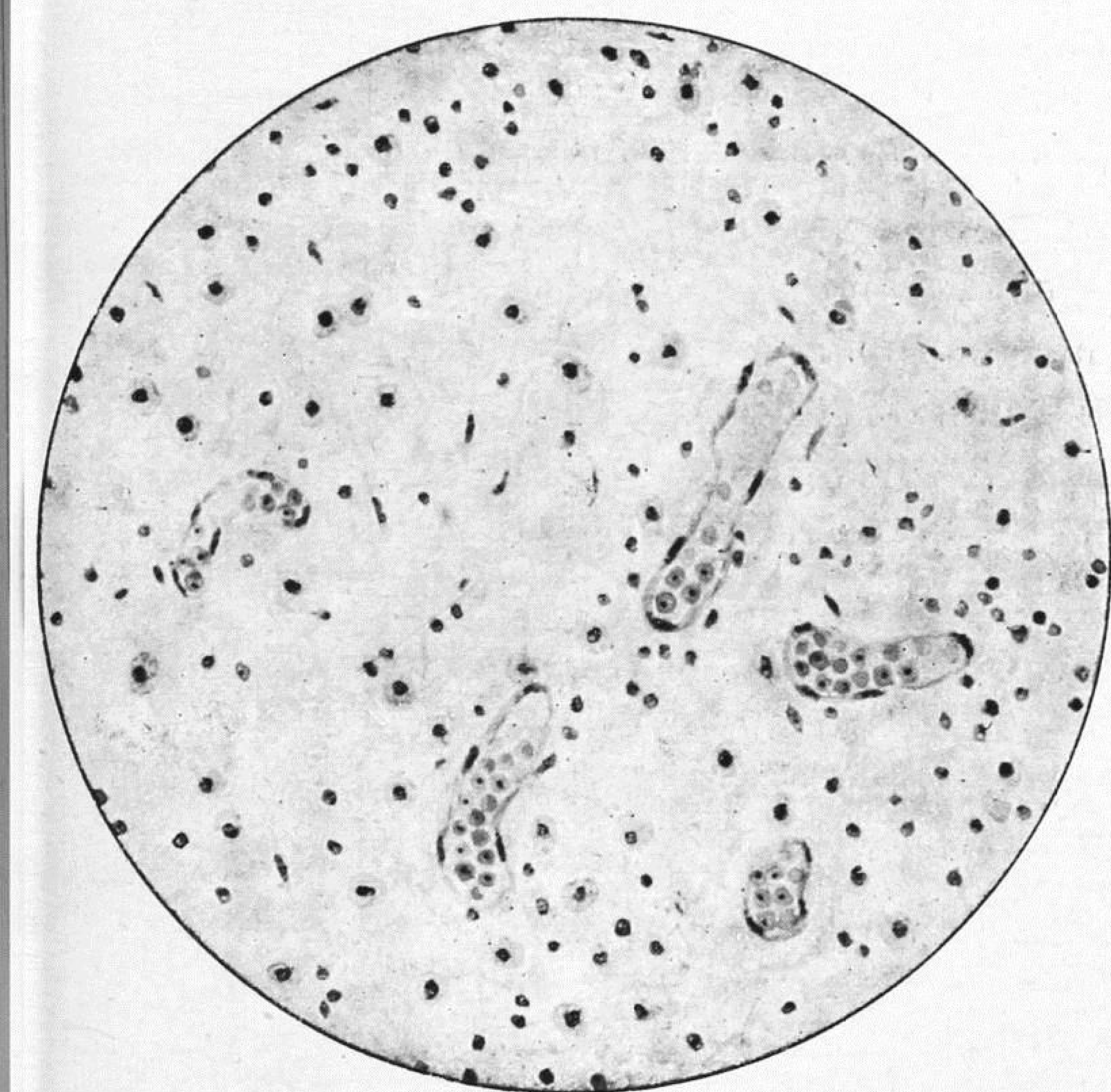


Fig. 4.

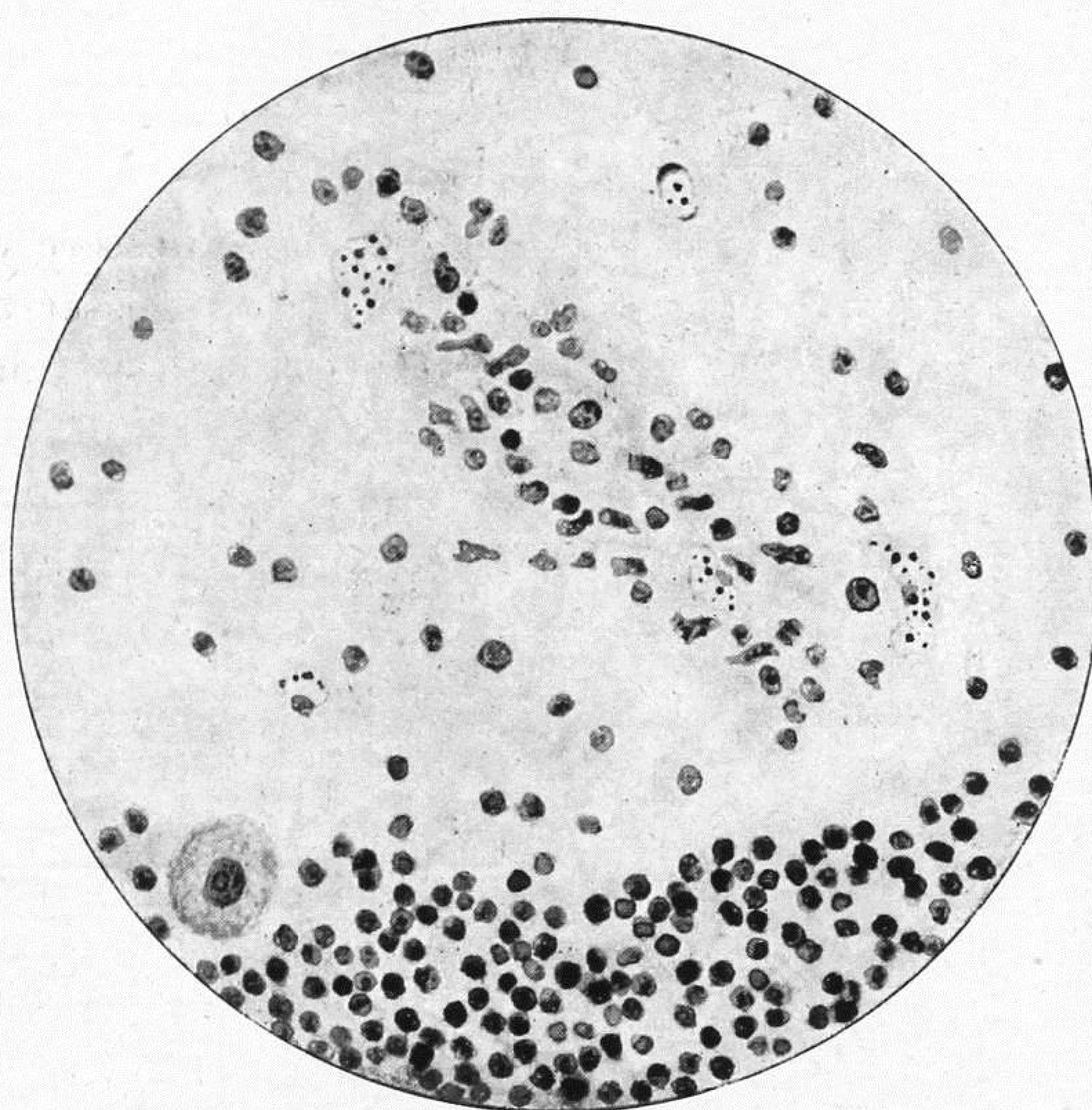


Fig. 5.

come sia verosimile, che nel sistema nervoso centrale la malaria possa determinare alterazioni, che si svolgono durante un certo periodo di tempo anche relativamente protratto.

Il caso da noi studiato, nonostante tutte le riserve accennate, può quindi verosimilmente essere riassunto e interpretato nel modo seguente: nella perniciosa malarica accanto alle comuni e ben note alterazioni anatomo-patologiche del sistema nervoso centrale, si possono osservare simmetricamente disposti, in corrispondenza della parte anteriore del corpo striato, focolai circoscritti di alterazione a carattere degenerativo.

Date le premesse considerazioni non sembra inverosimile ritenere, che la infezione malarica sia responsabile di tali alterazioni; la singolare localizzazione del reperto può con verosimiglianza interpretarsi ammettendo, che la notata regione, per il tipo spiccatamente terminale delle sue arterie, risulti singolarmente sensibile alla azione meccanico-tossica del parassita malarico: ed è anche verosimile ritenere che nell'individuo considerato il complessivo processo morboso si sia svolto durante un periodo di tempo, protratto, sia pure lievemente, prima che insorgesse l'accesso mortale di perniciosa malarica.

BIBLIOGRAFIA.

MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *La infezione malarica*. Vallardi, Milano.

ASCOLI V. *La malaria*. Unione Tipografica Editrice Torinese, 1915.

DIONISI A. *Infezione da emosporidi (malaria)*. Dal Trattato di parassitologia, A. Lustig, 1922.

CERLETTI U. *Speciale reperto nella sostanza cerebrale di individui morti per perniciosa malarica*. Atti Lincei, 1909. Rend. 18,3.

DÜRCK H. *Die pathologische Anatomie der Malaria*. M. med. Woch., 1921, n. 2.

OESTERLIN E. *Ueber herdförmige Gliawucherung bei Malaria und Schwarzwasserfieber*. Zeit. f. d. ges. Neur. und Psych., Bd. 57, 1920.

LAFORA. *On the changes of the nervous system in pernicious malaria*. Journ. f. Psych. u. Neurol., 19, 1912.

MARGULIS. *Zur Frage d. pathol. anat. Veränd. im Gehirn bei bösartiger Malaria*. Neurol. Centralbl., 1914, 33, H. 16-17.

ALEXEIEFF M. W. *Die Veränderungen im Zentralnervensystem bei Malaria*. Bericht. u. d. erst. allruss. Pathologenkong. im Petrograd, 17-22 Sept. 1923. Centr. f. allg. Patol., Bd. 35, 1924-25.

PERWUSCHIN. *Malaria und Erkrankungen d. Nervensystems*. Z. f. d. g. Neurologie und Psychiatrie, Bd. 93.

SPIELMEYER W. *Histopathologie des Nervensystems*. Springer, Berlin, 1922.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

FIG. 1. — Aspetto macroscopico della alterazione.

FIG. 2. — Elaborazione di materiale lipoideo: elementi fissi della glia. Sudan III ed Ematossilina.

FIG. 3. — Cellule granulo-adipose nell'ambito delle zone di rammollimento. Sudan III ed Ematossilina.

FIG. 4. — Aspetto istologico della alterazione nelle zone di deciso rammollimento. Ematossilina-Eosina.

FIG. 5. — Nodulo gliale nello strato molecolare della corteccia cerebellare. Bleù di Toluidina.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. DIONISI.
OSPEDALE POLICLINICO UMBERTO I IN ROMA - VII PADIGLIONE
Primario prof. U. ARCANGELI.

Ulteriori osservazioni intorno all'influenza esercitata dalla malarizzazione artificiale sul quadro ematologico e clinico delle leucemie

per il dott. LUCHERINI TOMMASO, aiuto medico.

II[a] NOTA.

È stato già oggetto di una mia prima nota (*Policlinico,* Sez. prat., fasc. 50, dicembre 1925) il tentativo di cura fatto in un caso di leucemia subacuta mediante l'inoculazione di sangue infetto di « *plasmodium vivax* ». Questo primo tentativo terapeutico esercitò chiaramente una benefica azione sul decorso in genere del processo leucemico. Però il breve periodo di osservazione (un mese e mezzo dall'ultimo attacco febbrile) non mi permise ancora nella precedente nota di trarre alcuna conclusione in proposito. L'ulteriore osservazione del caso già noto, e lo studio di altri casi di leucemia trattati nello stesso modo, mi inducono ora a pubblicare questa seconda nota per riferire quale influenza può esercitare la malarizzazione artificiale sul quadro ematologico e clinico delle leucemie.

Ad eccezione del primo caso, la cui diagnosi è di leucemia subacuta a mieloblasti, gli altri tre casi da me studiati appartengono alla forma cronica di leucemia mieloide: non sono riuscito a trovare alcun caso di leucemia linfatica cronica, come sarebbe stato mio desiderio, allo scopo di stabilire se la malaria-terapia esercita egualmente la stessa influenza sui processi leucemici sia acuti che cronici, sia mieloidi che linfatici.

Il concetto che un processo febbrile di qualsiasi natura può esercitare una benefica ma fugace azione sintomatica sul decorso delle leucemie non è recente; e nella letteratura medica si ritrovano citati casi di leucemia i cui sintomi si sono attenuati in conseguenza di infezioni febbrili intercorrenti, specie se decorse gravemente, ad esempio in conseguenza del tifo (Eisenlohr), dell'eresipela (Richter, Schupfer, ecc.), della scarlattina, della sepsi (Fröhlich, Fränkel, Cabot, ecc.), della polmonite (Klein, Grawitz e Hart, Kraus, Thor-

sch), della pleurite (F. Müller, Schupfer), della influenza (Dock). Anche la tubercolosi può determinare qualche volta una attenuazione sintomatica delle forme leucemiche, specialmente se essa sopravviene in forma acuta o subacuta. (Quincke, Besançon e Weil, Hirschfeld e Tobias, Dock, Schmidt, Stintzing, Lorenzetti). Sono state persino riportate da due autori osservazioni relativamente recenti circa l'influenza dell'infezione malarica *accidentale* su forme leucemiche (G. Rosenow, I. W. Macfesie). Il primo, Rosenow, nel 1917 osservò in un militare affetto da leucemia mieloide, che dopo tre attacchi febbrili di malaria recidiva i leucociti da 74.000 diminuirono a 11.750; e che scomparvero i mielociti ed aumentarono i polinucleari, e migliorarono le condizioni generali. Il secondo, W. Macfesie, nel 1920, osservò due casi di leucemia (1 mielogena, ed 1 linfatica), nei quali, accessi intercorrenti di malaria accidentale fecero sensibilmente diminuire i globuli bianchi; in un caso da 326.250 sino a 62.900. Iniziata la cura chininica cessarono le febbri e tornarono ad aumentare gradatamente i leucociti in circa 20 giorni.

Tali concetti hanno guidato varii autori all'idea di tentare la cura delle leucemie mediante metodi ad azione febbrigena.

Tali metodi consistono essenzialmente nella iniezione di varie sostanze che possono essere suddivise in tre gruppi:

1) *Sostanze non derivate da microorganismi*: ad esempio: nucleinato di soda, peptone, iniezioni intravenose di collargolo (Schupfer).

2) *Sostanze derivate da microorganismi*: tubercolina (Quincke, Politzer, Pal, Allaria, Henk, ecc.); tossine difteriche e streptococciche.

3) *Microorganismi patogeni viventi*: « plasmodium malariae » (Schupfer); « plasmodium vivax » (Lucherini).

I risultati delle esperienze praticate con le sostanze appartenenti ai primi due gruppi furono negative e talvolta anche dannose (Ferrata); così pure negativo fu il risultato ottenuto da Schupfer con l'inoculazione in una leucemica cronica di sangue infetto di parassiti di quartana doppia, ad eccezione di una fugace diminuzione dei globuli bianchi durante il periodo degli attacchi febbrili.

Degna invece di attenzione è la benefica per quanto transitoria influenza che ha esercitato sul quadro ematologico e clinico della leucemia l'inoculazione da me fatta di sangue infetto di « *plasmodium vivax* ».

L'altro concetto che mi ha indotto a compiere il tentativo di cura è stato, come ho già scritto nella mia prima nota, il fatto che nelle infezioni malariche si provoca costantemente una leucopenia neutrofila che persiste per un tempo vario a seconda della qualità della infezione e che cessa completamente a malattia spenta.

L'infezione malarica io l'ho provocata nei miei pazienti, inoculando im-

mediatamente nella regione glutea di questi una quantità variabile da 3 a 5 cc. di sangue non defibrinato, prelevato da una vena della piega del gomito di malarici terzanari, naturalmente non luetici, prima o dopo l'accesso febbrile. Il sangue può essere iniettato o sottocute o intramuscolarmente o per via intravenosa. Quest'ultima via è la più rapida, ma io ho preferito in tutti i casi la via intramuscolare. Dopo un periodo di incubazione che varia da otto a quindici giorni, si manifestano nel paziente i caratteristici accessi febbrili, che durano per solito da 8 a 12 ore, e che si succedono a giorni alterni. Alcune volte la curva termica mi deviava da questa forma classica probabilmente perchè insorgevano reazioni febbrili dovute al processo leucemico.

Nei miei tentativi ho tenuto gli ammalati sotto l'azione consecutiva di 8-16 accessi febbrili, e non ritengo che questi possano essere protratti oltre senza compromettere gravemente la vita del malato stesso. Quando ho ritenuto opportuno porre termine agli attacchi febbrili, ho somministrato ai miei pazienti una dose di chinina di 2 grammi nel periodo di tempo di 6 ore (alla fine dell'attacco) per i primi 3 giorni; poi per altri 3 giorni ho dato gr. 1,50 di chinina al giorno in tre parti; e per due settimane ancora gr. 0,80 di chinina al giorno in due volte. Naturalmente durante l'azione della malaria è necessario sorvegliare con grande cura il malato e ripetère continuamente esami di sangue per controllare il decorso della malattia ed eventualmente troncare gli accessi febbrili, qualora le condizioni del paziente ed il suo quadro ematologico dovessero rapidamente aggravarsi. Ho somministrato in tutti i miei casi durante gli attacchi e dopo soltanto il ferro, sotto forma di ferro ridotto all'idrogeno (gr. 1 al giorno in due parti), allo scopo di vincere lo stato anemico determinato oltre che dal processo leucemico, anche dall'infezione malarica. Soltanto in un caso (N. IV) ho voluto esperimentare subito dopo la cessazione degli attacchi febbrili l'azione di un medicamento ad azione inibitrice sulla funzione leucopoietica, ed ho scelto l'« *arsacetina* », che è p-acetil-amminofenilarsinato acido di soda. Ho adoperato questo medicamento nella soluzione acquosa al 10 %, somministrandolo per la prima volta per via intravenosa ed iniettando a giorni alterni dosi lentamente progressive da gr. 0,10 sino a gr. 0,30, intercalandovi periodi di riposo. Usando questo preparato che è assai meno tossico e più stabile dell'atossile, non ho mai osservato nel caso mio disturbi di sorta.

Allo scopo di controllare e di studiare meglio l'influenza della malariaterapia sulle leucemie, e di stabilire un certo raffronto fra l'azione ed il valore curativo di essa ed i raggi X, ho inoculato la terzana in un caso (N. 4) di leucemia che già in passato, come si legge dalla storia clinica, aveva avuto applicazioni radioterapiche senza alcun beneficio; mentre in un altro caso (N. 3) di leucemia cronica ho voluto applicare i raggi X soltanto dopo che l'azione della malaria cominciava ad esaurirsi.

Quattro sono i casi clinici da me studiati, e ne riporto ora brevemente le storie. La prima osservazione riguarda quello stesso caso di leucemia suba-

cuta, che è già stato oggetto di una mia prima nota preventiva, e che poi ho continuato a studiare per un ulteriore periodo di tempo, onde osservare le varie modificazioni insorte sotto l'influenza della malarizzazione nel suo quadro ematologico e clinico.

Il decesso avvenuto a circa 4 mesi di distanza dal primo attacco malarico, mi ha permesso di arricchire questo primo caso clinico di un particolare interessante studio anatomo-istopatologico.

Caso I. — R. Giovanni, di anni 14. (Vedi anamnesi, esame obbiettivo e prima parte del decorso clinico già riportate nella mia 1ª Nota (*Policlinico*, Sez. prat., fasc. 50, 1925). Da quanto è scritto nella suddetta I nota, aggiornata sino al 15 novembre 1925, credo opportuno ripetere che in seguito alla malarizzazione artificiale questo paziente è andato rapidamente e nettamente migliorando; così i globuli rossi sono andati aumentando di numero e così pure è migliorato il tasso emoglobinico, e si è andato ripristinando l'equilibrio della formula leucocitaria, in maniera che il quadro ematico è ritornato gradualmente nelle proporzioni pressochè ordinarie. Il 28 ottobre l'esame del sangue mi diede: glob. bianchi: 5.800; glob. rossi: 3,880.000. Hb. 52. Il 15 novembre, ad un mese e mezzo di distanza dall'ultimo attacco febbrile, i glob. bianchi sono 6.100, i glob. rossi 4.400.000. Per di più ho notato una notevole diminuzione di volume (più della metà) e di consistenza della milza e delle ghiandole linfatiche, ed un netto rapido miglioramento delle condizioni generali (ritorno dell'appetito, scomparsa del subedema dei tessuti e delle ulcerazioni gengivali, ottimo lo stato di sanguificazione, ripresa di ogni attività nell'esplicazione dei bisogni personali).

L'esame degli strisci di sangue, colorati col May-Grunwald-Giemsa e fatti nei primi di novembre, ossia durante il periodo di migliore benessere del paziente, ha dato il seguente reperto:

Presenza di leucociti a nucleo polimorfo con granulazioni basofile; i nuclei sono bi- e trilobati, spesso a lobi divisi. Le granulazioni appaiono più grosse verso la periferia del citoplasma. e più sottili verso il centro e più distanziate dell'ordinario; il citoplasma è dell'aspetto comune. In contrasto con tali forme si rinvengono leucociti assai più piccoli con grosso nucleo ombellicato verso un lato, con granuli di cromatina ben distinta che si alternano con zone cromatiche e spazi chiari. Il citoplasma di tali elementi è scarso, basofilo (lo stesso grado di basofilia del citoplasma dei parassiti), finemente granuloso, e con una netta distinzione fra la parte periferica che ha un notevole grado di basofilia, e la parte perinucleare meno basofila. Si riscontrano anche grossissimi elementi del tipo monocitico assai evidenti, i quali hanno di particolare la divisione della cromatina nucleare in granuli ed in bande. Sommariamente quindi colpisce la scarsezza dei linfociti, la irregolarità dei granuli dei leucociti a nucleo polimorfo, la distribuzione della cromatina nucleare nei monociti, ed un certo grado di megalocitosi. Non si trovano globuli rossi nucleati. Però si riscontra abbondante numero di globuli rossi grossi con granulazioni basofile; in molti campi sono quasi tutti con granulazioni basofile.

Verso la fine di novembre il paziente che in seguito alla malaria-terapia era completamente apirettico, ricomincia ad avere la sera elevazioni termiche (sino a 38°.2), mentre il numero dei glob. bianchi tende lentamente e progressivamente ad aumentare e la formula leucocitaria va riprendendo i caratteri di immaturità.

Il 30 novembre i globuli bianchi sono: 33.200; i rossi: 4.200.000.

Le condizioni generali vanno lentamente aggravandosi: la curva termica assume una forma remittente continua; i glob. bianchi aumentano sempre più di numero e sono rappresentati quasi tutti da elementi immaturi prevalente-

mente mieloblastici. La milza e le linfoghiandole aumentano nuovamente di volume e di consistenza.

I primi del mese di dicembre si rilevano i segni di un notevole versamento pleurico in corrispondenza dell'emitorace sinistro. La puntura esplorativa dà esito a liquido leggermente emorragico, il cui reperto citologico dimostra presenza di numerose emazie, e di abbondante quantità di elementi bianchi a tipo mieloblastico.

Avendo il quadro clinico ed ematologico del paziente riassunto lo stesso aspetto di gravità che aveva nel momento del suo ingresso all'ospedale, decido il giorno 14 dicembre di fare nuovamente nel paziente una seconda inoculazione di 4 cmc. di sangue infetto di « *plasmodium vivax* ». Intanto le condizioni generali del malato vanno sempre più peggiorando: lo stato di anemizzazione è intenso, ha dispnea, cianosi; ha una diarrea muco-sanguinolenta continua; la milza e le ghiandole linfatiche hanno riacquistato lo stesso volume e la stessa consistenza che avevano al momento dell'ingresso del paziente all'ospedale. Si somministra al malato 1 grm. al giorno di ferro ridotto all'idrogeno. Persistono i segni di un enorme versamento nell'emitorace sinistro.

Il 19 dicembre i glob. rossi sono: 1.880.000; i glob. bianchi: 43.000; Hb.: 30 %.

Dopo 12 giorni dalla seconda inoculazione si ha il primo attacco febbrile; ma questa volta la curva termica non assume il tipo caratteristico della terzana, è irregolare e non dà forti rialzi termici. Nei varii strisci di sangue fatti dopo il ritorno dei nuovi accessi malarici, si nota scarsissimo numero di globuli bianchi, i quali sono rappresentati in prevalenza da elementi maturi; si nota pure presenza di parassiti malarici del tipo terzanario benigno. Il 30 dicembre i globuli bianchi sono: 11.000. La formula dà: mieloblasti: 19 %; mielociti: 8 %; polinucleati neutrofili: 38 %; monociti: 21 %; linfociti 14 %: Il versamento pleurico va sensibilimente diminuendo, ma le condizioni generali permangono piuttosto gravi.

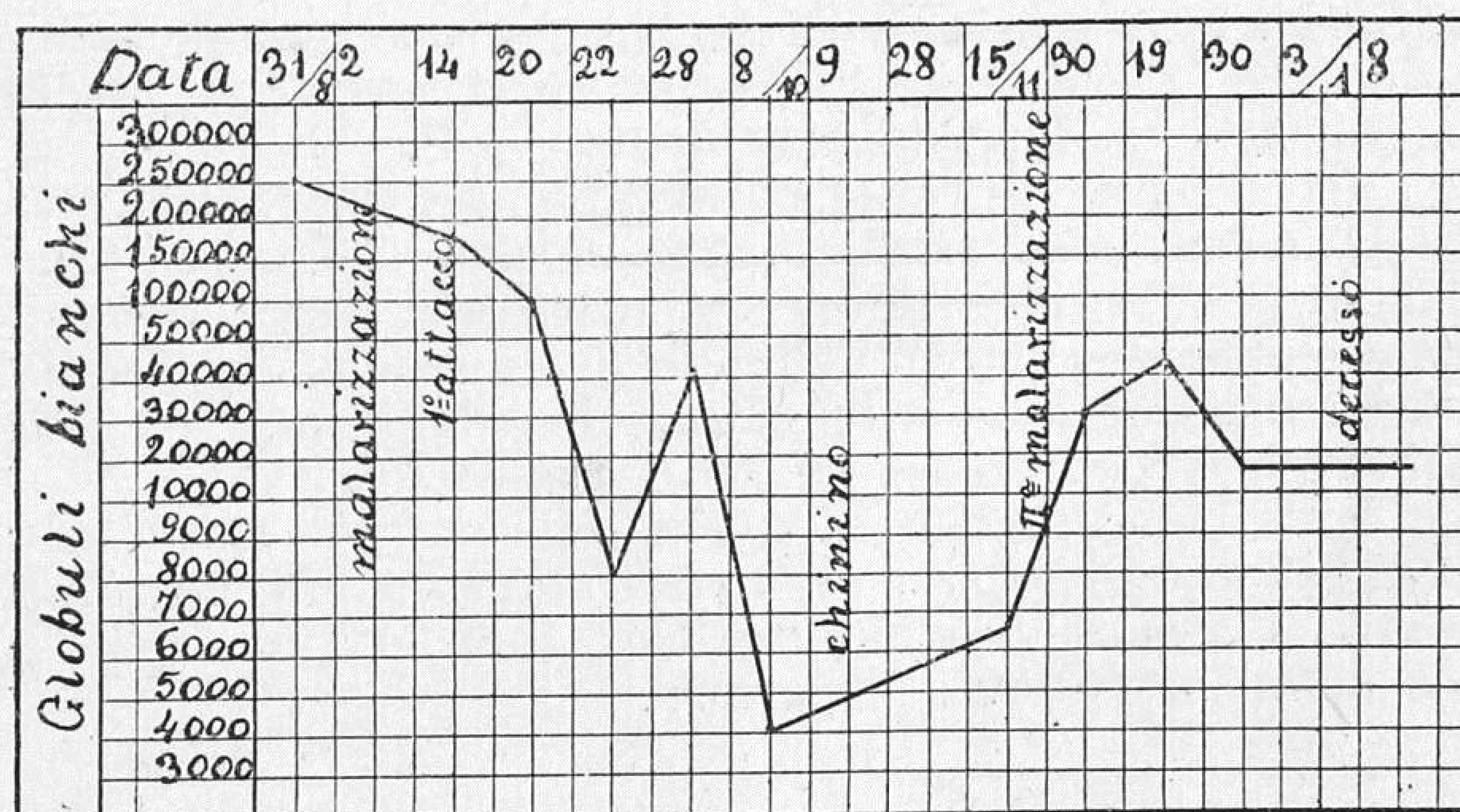
Il 3 gennaio 1926 i glob. rossi sono: 1.240.000; i glob. bianchi 11,500; Hb.: 18. Nello striscio si notano elementi quasi tutti maturi della serie bianca. Dopo qualche giorno sono scomparsi i segni del versamento pleurico a sinistra, ma persistono la cianosi e la dispnea. Intanto le condizioni generali vanno rapidamente aggravandosi ed il giorno 8 gennaio si ha il decesso.

Le variazioni ematologiche rilevate in questo caso durante il periodo di osservazione sono riassunte nella tabella I, e tracciate nella susseguente grafica I.

TABELLA I.

Data	Accessi malarici	Numero dei Globuli Bianchi	Numero dei Globuli Rossi	Emoglobina %	Osservazioni
-8-1925	—	250.000	1.500.000	24	Mieloblasti 73%
2-9	1° Malarizzazione	—	—	—	—
14-9	1° Accesso febbrile	185.000	1.800.000	—	—
20-9	3° Accesso	120.000	1.600.000	26	—
22-9	4° Attacco	8.100	750.000	18	Presenza di elementi bianchi maturi.
28-9	7° Attacco	40.000	1.240.000	—	Id.
8-10	12° Attacco	4.400	1.200 000	18	Tutti elementi bianchi maturi.
9-10	—	—	—	—	Chinino.
28-10	—	5.800	3.880.000	52	Diminuzione di volume della milza e linfoghiandol.
15-11	—	6.100	4.400.000	—	Miglior. gener.
30-11	—	33.200	4.200.000	58	Peggior. Pleur. sinis. Abbondanti leucociti immatur.
14-12	2° Malarizzazione	—	—	—	—
19-12	—	43.000	1.880.000	30	Aggravato.
26-12	1° Attacco malar.	—	—	—	Dispnea, cianosi, diarrea intensa.
30-12	3° Attacco	11.000	920.000	—	Mieloblasti 19%
3-1-1926	—	11.500	1.240 000	18	—
8-1	—	—	—	—	Decesso.

GRAFICA I. — R. Giovanni.



Reperto d'autopsia. — All'esame esterno si nota un notevole dimagramento, molto manifesto negli spazi intercostali: atrofia muscolare, atrofia della pelle sollevabile in pliche per atrofia del sottocutaneo: edemi malleolari alle due estremità, più accentuati sulla faccia esterna; edema sul dorso del piede, non edema alle mani; rigidità cadaverica nelle piccole articolazioni e nella mandibola; non cianosi nel letto sottoungueale, anemia intensissima della pelle e mucose: addome prominente. I gangli linfatici inguinali sono abbastanza grossi; ma ciascuno è rimasto autonomo: sono della grossezza di un fagiuolo, aumentati di consistenza, ed al taglio si mostrano pallidi senza alcuna speciale alterazione. Lo stesso dicasi per le ghiandole della regione crurale: i gangli della regione cervicale e quelli della regione sottomascellare non hanno nulla di abnorme; le ghiandole della regione ascellare hanno un colorito rosso, e sono anch'esse abbastanza ingrossate: in proporzione però sono più grosse quelle dell'inguine.

Cervello: Il seno longitudinale superiore, vuoto di sangue, presenta coagulo cotennoso nella parte inferiore.

Nessuna alterazione sulla faccia esterna della dura madre, che appare considerevolmente pallida. Non c'è pachimeningite emorragica. L'aracnoide non presenta alcuna alterazione. Le circonvoluzioni appaiono di un pallore enorme: al taglio si notano dei tratti in cui spiccano finissimi vasi ripieni di sangue, e poi piccole petecchie, che rassomigliano molto a punture di pulce. Essendo il cervello molto anemico, spicca, sulla pia madre, la pigmentazione scura, dovuta ai cromatofori che in essa si trovano e che ci spiegano l'origine dei tumori melanotici che ivi si localizzano.

Il corpo calloso pallido, presenta delle piccolissime emorragie. Piccolissime emorragie puntiformi si notano pure nel centro ovale, nelle circonvoluzioni frontali e nella sezione fatta in corrispondenza del tubercolo anteriore del talamo ottico.

I seni della base sono ripieni di sangue pallido.

All'apertura dell'*addome* notiamo del liquido limpido nel cavo peritoneale. Il fegato non deborda dall'arcata costale, la milza, invece, sì. Non aderenze del grande omento; i gangli linfatici del mesentere sono alcuni arrossati, altri ingrossati.

Milza: Notevolmente aumentata di volume e di peso (480 grm.). Le incisure fetali sono conservate, i gangli linfatici dell'ilo non ingrossati. La consistenza è aumentata, colorito rosso-intenso in alcuni tratti, che spicca sul colorito rosso-grigio della porzione vicina all'ilo. I follicoli non sono nettamente visibili, tranne che in qualche tratto delle parti rosse. La capsula non è ispessita, le trabecole ed i setti sono molto evidenti. Degna di nota è la presenza in alcuni punti, specie verso la corteccia, di striscie giallo rosse, che fanno rassomigliare grossolanamente, in quel punto, la milza ad un rene. Non ci sono infarti anemici. Nella polpa molte zone rosse corrispondono ad emorragie. Niente quindi di caratteristico nella milza, all'infuori del pallore.

Fegato: Peso: 1300 grm. Non è notevolmente aumentato di volume. Al taglio si presenta pallido: i lobuli rossi sono ben distinti con la parte centrale rossa e la periferica grigiastra. Non si notano macroscopicamente infiltrati leucemici. In qualche tratto il disegno pare un po' confuso, ma in ogni modo non c'è alcuna formazione leucemica evidente.

Intestino: Nell'intestino grosso si notano ulceri follicolari emorragiche. Man mano che ci avviciniamo al cieco, queste ulcere si presentano più irregolari nella forma e più emorragiche. Le placche del Payer non presentano alcuna alterazione. Notevole quantità di bile nel duodeno. I gangli linfatici del mesenterio rossi, rassomigliano alle ghiandole emolinfatiche: accanto a queste vi sono ghiandole grosse come un uovo di uccello.

Si possono quindi distinguere in grosse leucemiche, che risultano dall'agglomeramento di più gangli non fusi e gangli notevolmente arrossati, che hanno tutta l'apparenza di ghiandole emolinfatiche. Esse si rinvengono specialmente lungo il tronco della mesenterica superiore.

Rene: Il rene sinistro è assai pallido, la capsula facilmente distaccabile: su di essa si notano delle zone iperemiche. Nella sostanza midollare non si notano emorragie. Il rene destro presenta la sostanza corticale con chiazze grigiastre, forse per infiltrati leucemici e con qualche segno di emorragie: la sostanza midollare appare enormemente pallida. Neanche nei reni ci sono formazioni leucemiche evidenti: solo i disturbi di circolo sono bene evidenti.

Testicoli: questi non presentano alcuna speciale alterazione.

Aperta *la cassa toracica,* i gangli linfatici del mediastino appaiono ingrossati e duri, tanto duri anzi, che si può dubitare che si tratti di linfoadenite cronica.

TIMO: il timo appare ben distinto, atrofico rispetto all'età.

L'aia cardiaca notevolmente dilatata. La punta del cuore trovasi in corrispondenza del 6° spazio intercostale. Aperto il pericardio, il cuore nuota nel liquido pericardico che è leggermente aumentato (50 cmc. circa). Al taglio fuoriesce, dalla cavità ventricolare, sangue liquido: nel ventricolo destro coaguli cotennosi. Si nota pure un po' d'infiltrazione grassa del miocardio con tigratura, specialmente evidente in corrispondenza del muscolo papillare posteriore.

Concludiamo quindi col dire che il cuore non presenta altro di importante che l'anemia considerevole: l'arteria polmonare è libera anche nei suoi rami.

Polmoni: Il polmone sinistro presenta aderenze di natura fibrinosa alla parete toracica: aderisce anche al pericardio.

I gangli linfatici peribronchiali sono caseosi. Il lobo inferiore del polmone sinistro è notevolmente aumentato di volume e di consistenza. Si nota una zona grigiastra distinta in lobuli di varia grandezza, da una nocciola ad un pisello, e che dimostra un aspetto caratteristico: immediatamente al di sotto della pleura si trova la massa nettamente distinta in lobuli, dai tramezzi della pleura, che si insinua in essa. Questi lobuli sono irregolarmente rotondeggianti ed hanno un diametro di 1/2 cm. ciascuno e formano nell'insieme una zona di circa 3 cm. e 1/2, procedendo dall'ilo verso l'interno del polmone.

Hanno tutti un aspetto bianco-grigiastro. I noduli più fini disposti a trifoglio, si rinvengono in vicinanza delle masse descritte, e qualche volta queste finiscono a striscia, interrotte quà e là da parenchima polmonare. Si tratta di infiltrato leucemico.

Pleura: Questa, a sinistra, è arrossata ed iperemica, con essudato fibrinoso. Sulla pleura costale e diaframmatica si nota oltre all'essudato fibrinoso, una eruzione di noduli dall'aspetto tubercolare, della grandezza di un grano di miglio, poco sollevati in superficie, alcuni grigiastri, altri giallastri, che macroscopicamente somigliano a tubercoli miliarici. Ma si tratta, con tutta probabilità, di infiltrati leucemici. La diagnosi differenziale macroscopica è difficile: gli infiltrati leucemici sono però poco sollevati in superficie, molto meno dei tubercolari.

Midollo osseo: Il midollo osseo si presenta pallido.

Diagnosi anatomica: Leucemia con infiltrati polmonari del lobo inferiore del polmone sinistro; gangli linfatici superficiali e profondi iperplastici (iperplasia del tipo leucemico); gangli peribronchiali e mesenteriali con fibrosi; in alcuni gangli vi è caseosi, probabilmente di natura tubercolare, senza rammollimento. Tumore di milza: rene con iperemia ed emorragie sottocapsulari. Degenerazione grassa del miocardio, specialmente al punto d'impianto del muscolo papillare posteriore, degenerazione grassa del setto. Colite ulcerosa follicolare. Edemi alle estremità. Anemia universale.

ESAME ISTOLOGICO:

Cervello: Nei capillari cerebrali non si nota l'accumulo di elementi leucemici anche quando essi sono sovraripieni di sangue. Nessuna speciale caratteristica nè negli elementi ectodermali, nè in quelli mesodermali. Le cellule di glia appaiono in alcuni tratti notevolmente ingrossate. Non presentano

però fenomeni di fagocitosi, nè si osservano fenomeni di neuronofagia, nè aumento di cellule satelliti.

Polmone: All'esame dell'infiltrato leucemico del polmone si rileva il focolaio di bronco-polmonite contenente una scarsa rete fibrinosa, ma accumuli considerevoli di cellule epiteliali necrotiche. Oltre detto focolaio si notano infiltrati leucemici perivasali, i quali in alcuni tratti soprattutto in vicinanza di fini bronchi e dei vasi che accompagnano la parete bronchiale, raggiungono dimensioni molto considerevoli. Si presentano assai caratteristici gli accumuli perivasali, i quali subiscono estesa necrosi, tanto da suscitare il dubbio, che il contenuto di parecchi gruppi di alveoli sia piuttosto in rapporto con la necrosi dell'infiltrato leucemico, che con la formazione fibrinosa e la necrosi dell'epitelio di rivestimento del polmone. Spesso la parete alveolare in alcuni tratti si presenta infiltrata di elementi leucemici. Nei vasi del polmone non si nota che eccezionalmente la caratteristica formula leucemica. Si riscontrano considerevoli ispessimenti pleurici di vecchia data, assai ricchi di vasi, ed immediatamente sotto di essi in alcuni tratti si sinviene un focolaio necrotico esteso: si rileva anche trombosi di vasi in mezzo al focolaio necrotico, e spiccano spesso in mezzo a questo, accumuli di elementi leucemici.

Pleura: Nei preparati di questa si osservano focolai di necrosi senza cellule giganti, ed infiltrati leucemici alla periferia dei fini vasi; gli endoteli dei linfatici sono notevolmente rigonfi.

Ghiandole linfatiche ascellari: Nelle ghiandole linfatiche dell'ascella si osserva una considerevole iperreplezione dei vasi sanguigni; il sangue ove esso è ancora conservato, non dimostra i caratteri leucemici. Degna di nota è una forte dilatazione dei vasi sanguigni nell'ilo della ghiandola: nel seno marginale si trovano gli elementi del reticolo notevolmente rigonfi, mentre grossi elementi endoteliali si rinvengono anche nei seni intermediarii ed appaiono rigonfii ed alcuni anche necrotici. I follicoli non appaiono conservati, nè distinti dai cordoni midollari; elementi uniformi del tipo dei mieloblasti si sostituiscono al parenchima midollare.

Ghiandole del mediastino: in queste si trovano degli estesi focolai di necrosi, nella superficie ed in prossimità di follicoli conservati: la natura tubercolare ne è dimostrata dalla presenza di cellule giganti *tipo Langhans*. Alla periferia dei focolai caseosi non si notano altre alterazioni: i follicoli sono abbastanza evidenti, ed in alcuni tratti appaiono fibrosi, e si distinguono dai tubercoli fibrosi per la conservazione dei vasi sanguigni. *Di interessante si vedono alcuni elementi del reticolo che hanno esercitata la fagocitosi su elementi bianchi del sangue, soprattutto gli elementi dei seni marginali.*

Milza: L'esame istologico della milza dimostra necrosi estesa dei follicoli, ed in altri tratti atrofia con incipiente fibroadenia. I seni della polpa presentano dilatazione a focolai; ed i cordoni di Billroth sono notevolmente modificati nella loro struttura. Le arterie e le vene delle trabecole non appaiono modificate ed i setti non sono ispessiti. La capsula della milza è invece diffusamente ispessita.

L'esame microscopico a più forte ingrandimento dimostra nei focolai di necrosi masse uniformi ialine limitate da spazi chiari nei quali si rinvengono elementi linfocitarii; con tutta probabilità la necrosi colpisce sia elementi del reticolo che elementi parenchimatosi. Tali focolai di necrosi per la forma e la grandezza ricordano i follicoli, però non si riesce a vedere la arteriola centrale. In alcuni tratti si veggono anche residui nucleari come nella necrosi tubercolare. Altri follicoli presentano l'arteriola ben conservata, una certa atrofia degli elementi linfatici, ed una proliferazione con ingrandimento notevole degli elementi del reticolo. I seni si presentano ectasici in alcuni tratti, pur conservando la loro struttura ordinaria. In essi si rinvengono macrofagi.

Nei cordoni di Billroth la proliferazione degli elementi del reticolo è molto più considerevole, e la fagocitosi da essi esercitata è così spiccata da fare apparire un ricco contenuto di granuli emoglobinici nell'interno delle cellule del reticolo. Anche gli elementi perivasali avventiziali del tipo dei plasmatociti hanno esercitato una diffusa eritrocateresi.

Si rinvengono anche elementi reticolari necrotici; in alcuni tratti poi lá sostituzione di fibrocellule connettivali e più ancora di tessuto fibrillare al comune reticolo della milza dimostra la incipiente fibroadenia.

Con l'obbiettivo ad immersione si mettono bene in evidenza i granuli giallo-tabacco che si rinvengono nelle cellule del reticolo. Non si trovano nè parassiti, nè pigmento. In alcuni tratti si rilevano a forte ingrandimento numerosissimi globuli rossi liberi nei cordoni di Billroth senza che appaia in alcun modo nell'accumulo di sangue nè aumento dei leucociti, nè la formula ematologica caratteristica della leucemia. I seni della polpa invece hanno le caratteristiche leucemiche, perchè contengono elementi della serie mieloblastica. Non si rinvengono figure cariocinetiche in alcuno degli elementi sia contenuti nel sangue, sia appartenenti alle cellule della milza. Si osserva anche la presenza di cellule con granuli di cromatina sferici sparsi nel citoplasma, e che dipendono probabilmente da frammentazione nucleare. Nei seni, per quanto rari, si rinvengono globuli rossi nucleati.

Fegato: Nel fegato, a differenza che nella milza, persistono tutte le caratteristiche della formula leucemica sia nei capillari del lobulo epatico, sia negli infiltrati degli spazi interacinosi di Kiernan, che appaiono assai aumentati per l'ispessimento del connettivo e per l'infiltrazione degli elementi leucemici. Negli infiltrati si osservano cellule giganti del tipo megacariocitico; come pure si vedono cellule di Kupffer notevolmente ingrandite sino a diventare giganti nei capillari intertrabecolari. Macrofagi pigmentati non si rivelano.

Si vedono qua e là cellule di Kupffer contenenti frammenti di globuli bianchi. Non si osservano focolai mieloidi nell'interno del fegato; invece in alcuni tratti appare atrofia delle cellule epatiche con apparente infiltrazione di elementi leucemici. Non si nota emosiderosi delle cellule epatiche, nè pigmento malarico.

Rene: in questo si riscontrano infiltrati leucemici intorno ai vasi, specie intorno alle vene nella sostanza midollare, ed anche intorno alle arterie per quanto con minore diffusione.

Infiltrati leucemici appaiono anche nella sostanza corticale intorno ai glomeruli. Si rinvengono detti infiltrati anche fra i tubuli, e più diffusamente in specie fra i tubuli contorti di prim'ordine. Si riscontrano anche deposizioni calcaree in alcuni tubuli contorti del rene, come pure si rileva calce nei tubuli stessi, probabilmente proveniente da degenerazione calcarea di epitelii di parti più alte del sistema tubulare.

Intestino: Nella sottomucosa di questo si nota infiltrato leucemico intorno specialmente ai vasi della sottomucosa, e negli strati più superficiali di questa.

Midollo delle ossa: Questo presenta le caratteristiche di quello leucemico. La varietà degli elementi non è più manifesta; i globuli rossi nucleati sono scarsissimi; i megacariociti invece sono numerosi. Nei capillari non si notano accumuli di elementi leucemici come nel fegato, mentre si rileva degna di considerazione l'estesa necrosi di megacariociti. Gli elementi del reticolo in alcuni tratti sono notevolmente aumentati di numero: non è dimostrabile però in essi evidente fagocitosi, mentre frequentemente si vede necrosi di tali elementi. *Dove si ossrva fagocitosi, essa è esercitata a carico di elementi mononucleati del tipo linfociti.* Nei vasi oltre ad elementi a nucleo polimorfo si osservano dei tipi plasmacellulari e leucociti ricchi di granulazioni, i quali hanno talvolta l'aspetto di granuli eosinofili; in prevalenza però sembrano bluastri, come se fossero tinti dall'ematossilina. Lo stroma del midollo non presenta alcuna alterazione. È degno di rilievo il fatto che malgrado l'estese alterazioni dei megacariociti non si è prodotta la diatesi emorragica.

Caso II. — M. Marco, di anni 31, contadino, da Pracchia. Entra al VII Padiglione il 13 ottobre 1925. Gentilizio negativo; ammogliato con 3 figli viventi e sani. Non fumatore, modico bevitore; nega lues. Non ricorda di aver avuto malattie degne di nota nell'infanzia. A 24 anni contrasse infezione ma-

larica. L'attuale stato morboso risale all'aprile-maggio 1924, epoca in cui il paziente cominciò ad accusare debolezza generale, lievi ed irregolari elevazioni termiche, cefalea. Contemporaneamente si accorse che l'addome andava aumentando di volume; ed aveva estrema facilità all'epistassi. In questi ultimi tempi essendo peggiorate le condizioni generali, e non potendo più lavorare per l'enorme ingrossamento dell'addome, domanda di essere ricoverato all'ospedale.

Esame obbiettivo: Sensorio integro; stato di nutrizione assai scaduto, colorito pallido della cute e mucose visibili. Non emorragie cutanee, nè gengivali.

Edemi agli arti inferiori ed ai genitali.

In tutte le stazioni linfatiche si palpano pleiadi di ghiandole dure, spostabili, indolenti, alcune piccole ed isolate, altre grosse quanto una nocciola. Polso frequente; temperatura al momento dell'esame normale.

All'esame del *torace* si ascolta soltanto qualche rantolo a grosse bolle alle basi.

Cuore nei limiti, con lieve rumore di soffio anorganico sulla punta.

Addome: globoso, cicatrice ombelicale sporgente; non dolente alla palpazione, non senso di difesa. *Fegato* aumentato di volume e di consistenza; è indolente ed in basso discende tre dita al di sotto dell'arco. La *milza* si presenta enormemente aumentata di consistenza e di volume: in alto è sulla 7ª costola ascellare media, in basso arriva a tre dita trasverse al di sopra della sinfisi pubica. Posteriormente la milza occupa la regione del fianco sinistro quasi per intero e si estende sino ai muscoli sacro-lombari. Si palpano bene le sue incisure, e la superficie è liscia, dura, indolente.

Il 1° esame di sangue ha dato: globuli rossi: 2.240.000; globuli bianchi: 448.000; Hb.: 80 %. I globuli bianchi sono in molti punti ammucchiati ed occorrono pazienti accorgimenti per riuscire a fare un conteggio pressochè esatto.

L'esame dello striscio di sangue colorato è il seguente: mielociti: 39 %; metamielociti: 8 %; polinucleati neutrofili: 45 %; linfociti: 6 %; monociti 2 %.

La diagnosi è di: *leucemia mieloide cronica.*

I risultati degli altri esami sono: Wassermann negativa; emocultura sterile. Esame urine: albumina presente, all'esame microscopico si trovano cilindri ialini e granulosi. Urobilina assente; acido urico: 0.46. Il paziente ha qualche piccola elevazione termica la sera (37°.2); spesso ha epistassi.

Il giorno 16 ottobre faccio l'inoculazione intramuscolare di 4 cmc. di sangue infetto di « *plasmodium vivax* ». I globuli bianchi nei giorni seguenti continuano a mantenersi in forte numero (da 350.000, a 450.000). Dopo 9 giorni dall'inoculazione (25 ottobre) si ha il primo accesso febbrile, che si ripete a giorni alterni: durante questi primi attacchi i globuli bianchi cominciano a diminuire di numero (310,000), e si nota già negli strisci colorati una decisa evoluzione verso la maturazione di gran parte degli elementi bianchi; si nota pure presenza di parassiti della terzana primaverile. Il 30 ottobre i globuli rossi sono: 3.000.000; i globuli bianchi: 280.000; questi appaiono ancora in parte agglomerati, e la conta è resa difficile. Dopo il 5 accesso febbrile non si hanno più elevazioni termiche per 11 giorni; durante questo periodo di latenza dell'infezione malarica i glob. bianchi tendono ancora a diminuire di numero; infatti il 5 novembre i glob. bianchi sono: 218.000, e questi non appaiono più al microscopio agglomerati, ma sono sparsi e facilmente numerabili. I glob. rossi sono 2.320.000; Hb. 59.

Le condizioni generali del malato però non migliorano; il volume e la consistenza della milza e delle linfoghiandole non accennano a diminuire; continua l'epistassi frequente.

Urea: 18.25. Acido urico 0.80. Intanto si somministra al paziente grm. 1 di ferro ridotto all'idrogeno *pro die*.

Allo scopo di mobilitare i parassiti e di provocare nuovamente l'accesso malarico, si fanno al paziente iniezioni di adrenalina, di stricnina; bagni freddi, ma senza alcun risultato.

Non insisto con questi medicamenti, ma ricorro allora a due iniezioni intramuscolari di siero di cavallo ed il giorno dopo si ha il ritorno dei caratteri-

stici accessi febbrili terzanari (10 novembre 1925). Prima di questo giorno ripeto la conta che dà: glob. rossi: 2.400.000; glob. bianchi: 160.000; e quest'ultimi appaiono distinti e non più aggruppati nel campo quadrettato. Lo striscio dà presenza di quasi tutte forme bianche adulte a molti nuclei (3-4) e qualche monocito (i mielociti sono 12 %; i polinucleati neutrofili 67 %).

Gli accessi si succedono regolarmente; ma lo stato generale del paziente non accenna a migliorare, e così pure l'enorme tumore di milza non tende affatto a diminuire: compaiono segni di versamento libero nell'addome, e crescono gli edemi agli arti inferiori. Puntura esplorativa dell'addome: liquido citrino limpido con Rivalta negativa.

I globuli bianchi però diminuiscono ancora: il 20 novembre erano 140.000. Dopo il 14° accesso febbrile somministro chinino. Gli accessi sono troncati ed il paziente non ha più febbre. Qualche giorno dopo la cessazione degli attacchi febbrili (5 dicembre 1925) i glob. rossi sono: 2.800.000; i glob. bianchi 122.000.

Però lo stato generale progressivamente peggiora; il versamento addominale aumenta; le epistassi si succedono con frequenza, mentre crescono sempre più gli edemi agli arti inferiori e nelle parti declivi.

Pur avendo notato in questo caso in seguito alla malarizzazione una notevole graduale diminuzione del numero degli globuli bianchi (da 448.000 a 122.000, dopo cessati gli accessi), come pure una accentuata evoluzione della massima parte delle forme di essi verso la maturità, pur tuttavia le condizioni generali del paziente sono andate lentamente aggravandosi, ed il volume della milza e delle ghiandole linfatiche è rimasto sempre immutato.

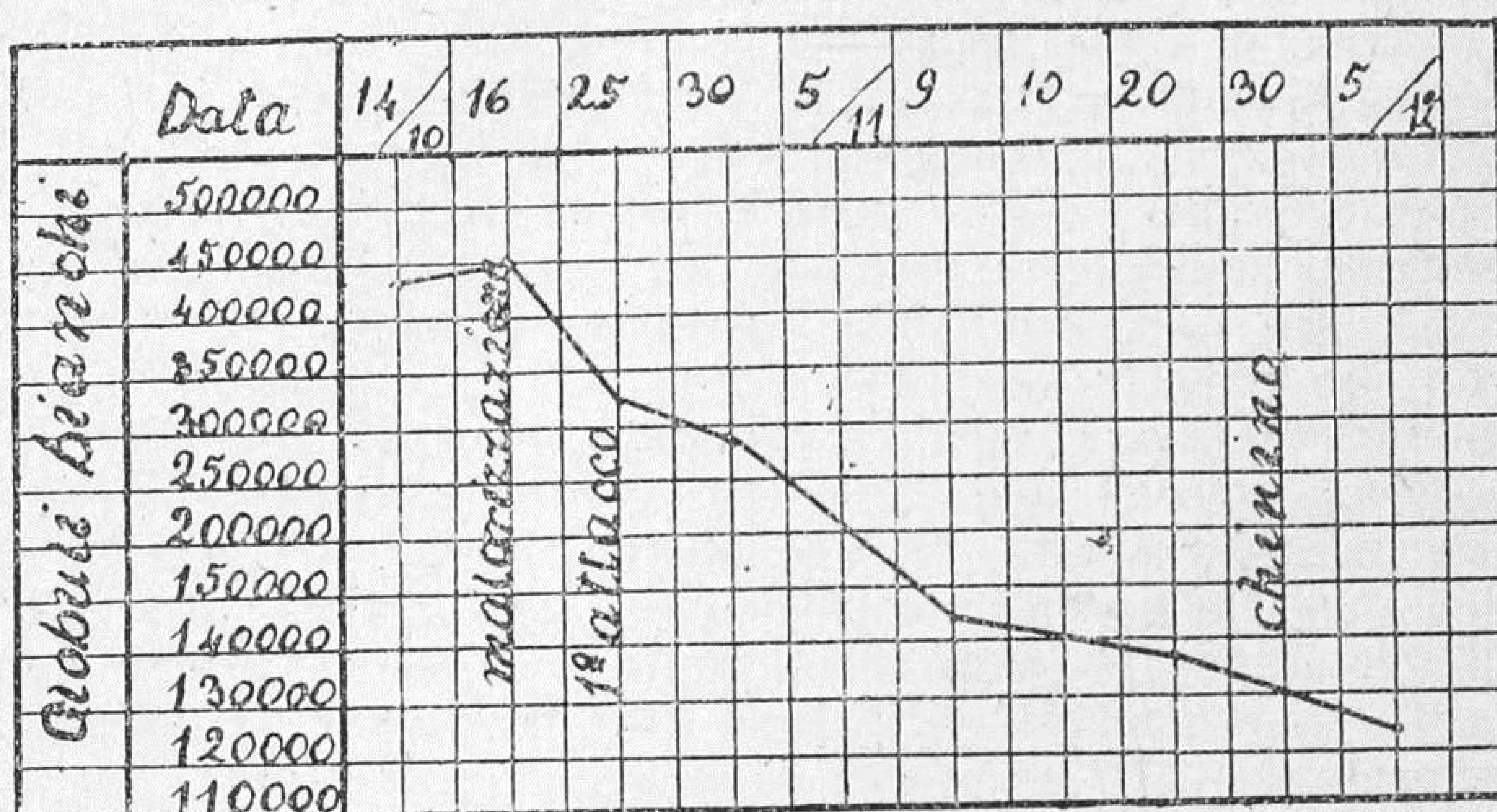
Ecco riassunte nella tabella II le variazioni ematologiche osservate in questo caso:

TABELLA II.

Data	Accessi malarici	Numero dei Globuli Bianchi	Numero dei Globuli Rossi	Emoglobina %	Osservazioni
14-10-1925	—	448.000	2.240.000	80	Mielociti 39%.
16-10	Malarizzazione.	450.000	—	—	—
25-10	1° Accesso febbrile	310.000	1 900.000	59	Mielociti 22%.
30-10	Dopo il 3° attacco	280.000	3.000.000	—	Presenza di elementi bianchi maturi.
5-11	Periodo di latenza malarica.	218.000	2.320.000	59	—
9-11	—	160.000	2.400.000		Elementi bianchi quasi tutti maturi.
10-11	Ritorno dell'attacco.	—	—	—	Mielociti 12%.
20-11	9° Attacco.	140.000	2.100.000	—	Versamento libero nell'addome.
30-11	14° Accesso (ultimo).	—	—	—	Volume milza immut. Chinino.
5-12	—	122.000	2.800.000	61	Peggior. dello stato gener. Edemi diffusi.

Il tracciato grafico II è il seguente:

GRAFICA II. — M. Marco.



CASO III. — De-F. Belisario, di anni 37, contadino, da Poggio Mirteto. Entra all'ospedale il 26 novembre 1925. (VII Padiglione).

Nulla nel gentilizio; due figli viventi e sani. In passato ha sofferto spesso di catarro bronchiale. Nel 1917 contrasse in Calabria infezione malarica. Non ha mai avuto malattie venereo-luetiche; modico fumatore e bevitore. Dal mese di marzo scorso ha cominciato a sentire diminuzione delle forze, perdita dell'appetito, ed è andato gradualmente dimagrando e sempre più impallidendo. Dall'agosto ha cominciato ad accusare anche elevazioni termiche quotidiane, e si è accorto che la milza aumentava sempre più di volume tanto da disturbargli la deambulazione. L'infermo entra all'ospedale accusando astenia, febbre e senso di tensione continua all'addome.

ESAME OBBIETTIVO. — Condizioni generali scadute, stato di nutrizione mediocre; anemizzazione intensa. Ghiandole linfatiche in quasi tutte le stazioni sono ingrossate della grandezza di piccoli fagioli, dure, spostabili, non deformate, indolenti. Temperatura sub-febbrile; polso normale.

Nulla alle gengive ed al faringe.

All'esame del *torace* si ascolta qualche rantolo bollare di varia grandezza diffuso. Esame del cuore negativo.

Addome: regione ipocondriaca sinistra è alquanto rigonfia; addome trattabile, non segni di versamento libero.

Milza aumentata notevolmente di volume e di consistenza, è indolente: in alto arriva al 7° spazio intercostale sull'ascellare media; in basso deborda 2 dita dall'ombellicale trasversa, e medialmente oltrepassa di un dito la linea xifo-ombellicale. *Fegato* aumentato di volume e di consistenza: deborda di 3 dita dall'arcata costale.

L'esame dell'urina dà presenza di albumina e di urobilina; acido urico: 0.54. R. Wassermann negativa. Emocultura sterile.

Il primo esame del sangue ha dato: globuli bianchi: 420.000; globuli rossi 3.600.000; Hb.: 56 %. Esame dello striscio di sangue colorato: mieloblasti 2 %; promielociti 4 %; mielociti 49 %; metamielociti 13 %; polinucleati neutrofili 26 %; linfociti 5 %; monociti 1 %.

La diagnosi è di « *leucemia mieloide cronica* ».

Il malato ha di sera lievi elevazioni termiche (37°.4-37°.6).

Il giorno 28 novembre inoculo per via intramuscolare 5 cmc. *di sangue infetto di terzana primaverile doppia*. Dopo 8 giorni si ha il primo accesso febbrile tipico, che si ripete a tipo regolarmente giornaliero con temperatura massima di 40°.8. Durante il periodo di incubazione già ho notato diminuzione del numero dei glob. bianchi; il 2 dicembre infatti erano 310.000; il 4 dic. erano 290.000. Dopo due attacchi malarici i glob. bianchi scendono a 260.000; e lo striscio mi dimostra presenza di abbondantissimi elementi bianchi maturi (polinucleati neutrofili 48 %; mielociti 26 %); si notano anche varii globuli rossi nucleati, e presenza di parassiti giovani ed adulti del tipo terzanario benigno. Per vincere lo stato anemico del paziente somministro 1 grm. al giorno di ferro ridotto all'idrogeno.

Il conteggio poi dei globuli bianchi un po' prima del V attacco febbrile mi dà: 204.000 leucociti, mentre nello stesso giorno dopo la fine dello stesso attacco durante la sudorazione i glob. bianchi scendono a 180.000.

Dopo nove attacchi i leucociti sono: 140.000; i glob. rossi 2.800.000; Hb.: 45 %. Lo striscio colorato dà scarsa mielocitosi (18 %); mentre abbondanti sono le forme granulocitiche mature (56 %).

Si nota anche una sensibile diminuzione di volume e di consistenza della milza e delle ghiandole linfatiche. Prima del 13° accesso febbrile i glob. bianchi assommano a 127.000; e subito dopo lo stesso attacco febbrile si ripete la conta che dà 121.000 glob. bianchi. Dopo il 16° attacco si somministra al paziente il chinino. Il giorno dopo l'ultimo attacco i leucociti sono: 135.000. Nei giorni seguenti non si ha più alcuna elevazione termica; il paziente afferma di sentirsi bene: ha appetito; è diminuito lo stato di anemizzazione, ed anche il volume e la consistenza della milza e delle linfoghiandole. A sei giorni di distanza dall'ultimo attacco la conta è: glob. bianchi 130.000; glob. rossi 3.200.000; Hb.: 54. Le condizioni generali continuano ad essere ottime: il paziente si sente persino in grado di tornare al suo lavoro. Il numero dei glob. bianchi intanto tende ancora a diminuire; ed infatti a 20 giorni di distanza dall'ultimo attacco si hanno 105.000 leucociti. e glob. rossi 2.340.000; Hb.: 45.

Dopo circa un mese dalla cessazione degli attacchi febbrili il paziente presenta di nuovo la sera lievi rialzi termici, mentre il numero di glob. bianchi comincia lentamente a risalire (148.000); dopo qualche giorno ancora i glob. bianchi sono 163.000. Così pure il volume della milza e delle ghiandole linfatiche che era alquanto diminuito, torna ad assumere il volume primitivo ed anche le condizioni generali del paziente riappaiono alquanto scadute. Nella formula leucocitaria tornano a predominare le forme immature.

Ritenendo esaurita l'azione della malaria sui sintomi clinici ed ematologici del paziente, ritengo opportuno sottoporre questo al trattamento con i raggi X, onde stabilire un paragone fra l'azione dei due metodi di cura, ed osservare il comportamento ulteriore ed i risultati della cura irradiante in questo caso di leucemia già precedentemente trattato con la malaria.

E così a più di un mese di distanza dall'ultimo attacco febbrile (25 gennaio 1926), si sottopone il paziente alla *prima irradiazione presso l'Istituto Radiologico della Università di Roma*.

Prima di detta irradiazione i gl. bianchi erano 174.000; dopo l'irradiazione 139.000 gl. bianchi; 3.300.000 gl. rossi; Hb. 64.

Ad otto giorni di distanza da questa prima irradiazione i gl. bianchi sono: 94.000 ed i gl. rossi 2.640.000. Lo striscio fa apparire scarsi mielociti e quasi tutte forme granulocitiche mature. Le condizioni generali del paziente tornano ad essere buone; non ha più febbre, ed è diminuito lo stato di anemizzazione.

Dopo 15 giorni dalla prima si sottopone il paziente alla seconda irradiazione (9 febbraio 1926), il giorno dopo la quale i gl. bianchi sono 50.000; i gl. rossi 3.600.000; Hb. 58 %. La milza è diminuita sensibilmente di volume e di consistenza.

Dopo 10 giorni da questa seconda irradiazione i gl. bianchi tornano a risalire a 96.750. Il 22 febbraio si fa una terza mezza irradiazione ed il giorno dopo i leucociti sono 94.500. Il 26 febbraio altra mezza irradiazione, dopo la quale i gl. bianchi scendono a 72.000. Nello striscio colorato si notano numerosi mielociti (41 %), mentre i polinucleati neutrofili sono 44 %.

Il 16 marzo nuova irradiazione dopo la quale i gl. bianchi sono 53.000; i gl. rossi: 3.200.000; Hb. 68. Il 24 marzo altra applicazione dopo la quale i leucociti sono 50.750.

Il 12 aprile prima della nuova irradiazione i gl. bianchi sono 20.250; dopo un giorno di distanza da questa i gl. bianchi assommano a 30.350.

Il 18 maggio i gl. bianchi sono: 30.260.

Il paziente continua in seguito ad essere in ottime condizioni generali: attende alle sue occupazioni; la milza e le ghiandole linfatiche sono diminuite di volume e di consistenza; il numero dei globuli bianchi non tende ad aumentare e qualitativamente le forme mielocitiche sono nei vari strisci colorati pressochè eguali alle forme granulocitiche mature.

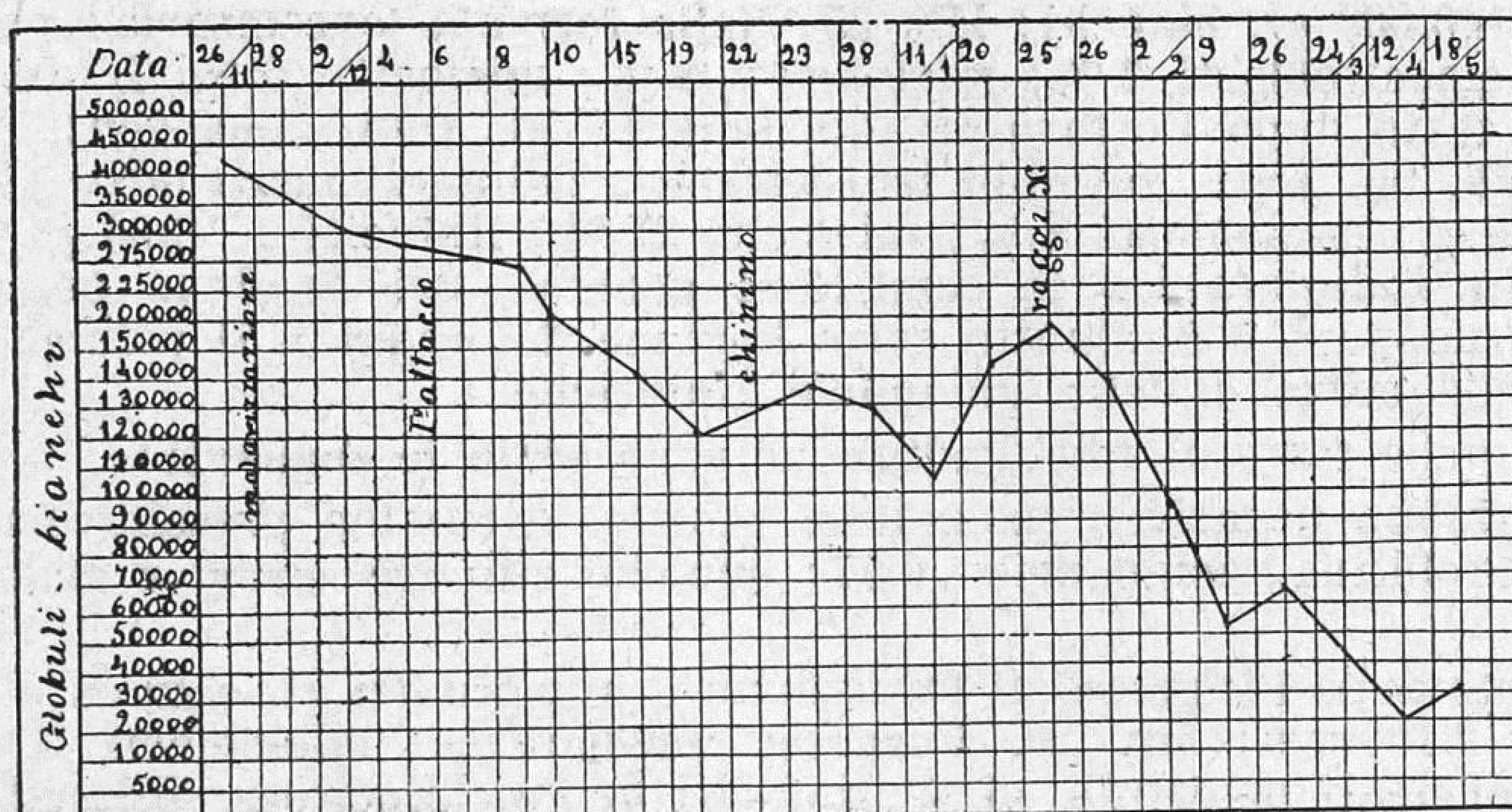
Nella tabella III sono esposte le variazioni ematologiche osservate in questo caso:

TABELLA III.

Data	Accessi malarici	Numero dei Globuli Bianchi	Numero dei Globuli Rossi	Emoglobina %	Osservazioni
26-11-1925	—	420.000	3.600.000	56	Mielociti 49%. polinucleati neutrofili 26%.
28-11	Malarizzaz. terzana doppia).	—	—	—	—
2-12	—	310 000	3.250.000	—	—
4-12	—	290.000	2.900.000	—	—
6-12	1° Attac. febbrile.	—	—	—	—
8-12	Dopo il 2° attacco.	260 000	2.340.000	51	Mielociti 26%, polinucleati 48%.
10-12	Prima del 5° attac.	201.000	—	—	—
10-12	Dopo il 5° attacco.	180.000	—	—	—
15-12	Dopo il 9° attacco.	140.000	2.800.000	45	Mielociti 18%, polinucleati neutrofili 56%.
—	—	—	—	—	Diminuz. vol. milza e linfoghiandole.
19-12	Prima del 13° attacco.	127.000	—	—	—
19-12	Dopo il 13° attacco.	121.000	—	—	—
22-12	16° attacco (ultimo).	—	—	—	Chinina.
23-12	—	135.000	2.400.000	42	Il p. si sente bene, stato anem. meno intenso.
28-12	—	130.000	3.200.000	54	—
11-1-1926	—	105.000	2.340.000	45	—
20-1	—	148.000	—	—	Febbre lieve.
24-1	—	163.000	2.100.000	—	Condizioni generali scadute.
—	—	—	—	—	La milza riassume il volume primitivo. Mielociti 47%.
25-1	—	174 000	—	—	Applicazione raggi X.
26-1	—	139.000	3.300.000	64	Dopo la I. applicazione raggi X.
2-2	—	94.000	2.640.000	52	Condizioni generali buone, non più febbre.
9-2	—	50.000	3.600.000	58	Dopo la II. irradiazione.
22-2	—	94 500	—	—	III. irradiazione.
26-2	—	72.000	3.450.000	—	Mielociti 41% polinucleati neutrofili 44%, diminuz. vol. milza.
16-3	—	53.000	3.200.000	68	IV. irradiazione.
24-3	—	50.750	—	—	—
12-4	—	20.250	—	—	Prima della V. irradiazione.
13-4	—	30.350	3.700.000	66	Dopo la V. irradiazione.
18-5	—	30.260	—	—	Il paziente attende alle sue occupazioni.

Ecco la curva grafica di questo caso:

Grafica III. — D. F. Belisario.



Caso IV. — M. Cesare, di anni 11, da Roma. Entra al VII Padiglione il 27 aprile 1926, trasferitovi dall'*Istituto di Patologia Medica della R. Università di Roma.*

Padre, madre e 2 sorelle viventi e sane. In tenera età ebbe affezione esantematica febbrile. In seguito è stato sempre bene.

Circa 7 mesi or sono il bambino cominciò a lagnarsi di malessere, astenia, svogliatezza. Nel mese di febbraio scorso è aumentato il pallore, ed il dimagramento; sono insorti lievi rialzi termici ed un molesto senso di peso e tensione nella metà sinistra dell'addome. Ha anche frequenti epistassi ed emorragie gengivali. Per questi disturbi il paziente viene ricoverato il 18 marzo nell'Istituto di Patologia Medica, ove fu fatta diagnosi *di leucemia mieloide cronica.* Vi soggiornò un mese e 9 giorni, e fu sottoposto al trattamento radioterapico: ma da questo non ebbe alcun beneficio essendo rimasti immutati i disturbi soggettivi ed obbiettivi. Il 27 aprile è trasferito al VII Padiglione.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali scadute. Colorito assai pallido della cute e mucose visibili. Pannicolo adiposo scarso. In tutte le principali stazioni linfatiche si notano gangli della grandezza di un fagiolo, di consistenza duro-elastica, indolenti. Temperatura subfebbrile: polso frequente, pressione media.

All'esame del *torace* si ascoltano scarsi rantoli secchi alle basi.

Cuore nei limiti normali: si ascolta lieve rumore sistolico sul focolaio della polmonare.

Addome: indolente, tumido, specie in corrispondenza del quadrante superiore sinistro. *Fegato* aumentato di volume e di consistenza; deborda di un dito dall'arcata costale, indolente. *Milza* notevolmente aumentata di volume e di consistenza: il limite inferiore raggiunge la cresta iliaca; il confine anteriore (che presenta le caratteristiche incisure) con la sua porzione più bassa sorpassa sensibilmente la linea mediana; limite superiore al 6° spazio sull'ascellare media.

Dal diario clinico dell'Istituto di Patologia Medica di Roma risulta che il paziente è stato sottoposto, durante la degenza in detto Istituto, alla cura

con i raggi X praticata presso l'Istituto di Radiologia dell'Università di Roma. Ma da questo trattamento non si è ottenuto un risultato troppo confortante, poichè dopo N. 8 irradiazioni, il numero dei gl. bianchi è rimasto pressochè immutato e la formula leucocitaria non si è affatto modificata. Infatti il primo esame di sangue, fatto all'Ist. di Patologia, ha dato: 2.800.000 gl. rossi; 140.000 gl. bianchi; Hb. 35. Nella formula leucocitaria: pol. neutrofili 49 %, emocitoblasti 2 %; mieloblasti 8 %; mielociti 27 %. L'ultimo esame di sangue fatto dopo l'ottava irradiazione è: gl. rossi 2.800.000; gl. bianchi 120.000; Hb. 35. Nella formula leucocitaria: polinucl. neutrofili: 47 %; emocitoblasti 3 %; mieloblasti 8 %; mielociti 27 %; linfociti 4. Così pure dopo il trattamento radioterapico le condizioni generali del bambino non sono migliorate, e neppure è diminuito sotto l'azione dei raggi X il volume e la consistenza della milza e delle ghiandole linfatiche.

Le ricerche fatte al mio Padiglione sono state le seguenti:

Wassermann negativa; emocultura sterile. Albumina presente nelle urine; tracce di urobilina, acido urico 0,97; qualche cilindro ialino e granuloso nel sedimento.

Il giorno dopo l'ingresso al Padiglione il numero dei gl. bianchi è: 226.000; i gl. rossi 2.100.000; Hb. 29. Formula leucocitaria: mieloblasti 2; mielociti 38 %, polinucleati neutrofili 40 %, linfociti 3. Poichilocitosi, anisocitosi, qualche emazia nucleata.

Essendo riuscita vana la cura irradiante, inoculo il 30 aprile al paziente 4 cc. di sangue infetto di « *plasmodium vivax* ».

Dopo 12 giorni dalla inoculazione si ha il primo accesso febbrile con tutte le caratteristiche dell'attacco terzanario. Durante il periodo di incubazione a 6 giorni dall'inoculazione i gl. bianchi sono 140.000; i gl. rossi 2.300.000. Dopo il 1° accesso febbrile i gl. bianchi sono diminuiti a 93.250. Dopo il 2° attacco risalgono a 103.000, e i gl. rossi sono 1.820.000; Hb. 24.

Nello striscio colorato si nota già diminuzione delle forme mielocitiche (21 %) ed aumento delle forme mature (56 %).

Per vincere lo stato anemico somministro al paziente 1 gr. al giorno di ferro ridotto all'idrogeno.

Prima subito del 5° attacco i gl. bianchi sono 125.000; durante il periodo febbrile di questo stesso attacco i gl. bianchi sono 111.500; subito dopo lo stesso attacco sono 110.500.

Dopo l'8° accesso il numero dei gl. bianchi è sceso a 74.200; i gl. rossi 1.600.000; Hb. 23; ma siccome le condizioni generali del paziente non sono buone, e poichè si teme che egli non possa più ulteriormente sopportare altri attacchi malarici, si somministra dopo l'8° accesso (27 maggio) il chinino, dopo il quale non si hanno più in seguito elevazioni termiche.

Dopo l'ultimo attacco l'esame dello striscio colorato fa rilevare scarsissimo numero di mielociti (14 %), mentre si osservano numerosissime forme granulocitiche mature (67 %), e pochi globuli rossi nucleati. Il paziente, cessati gli attacchi, si sente subito meglio: ritorna l'appetito; esce solo dalla corsia; presenta soltanto un intenso stato di anemizzazione, mentre il volume e la consistenza della milza sono lievemente diminuite da come erano prima della malarizzazione.

Riuscito a portare con la malaria-terapia il numero dei gl. bianchi del paziente a 74.200 (numero a cui precedentemente sotto la cura dei raggi X non si era mai giunto), e temendo che appena esaurita l'azione della malaria, risalisse più o meno rapidamente il numero dei leucociti, ho voluto somministrare al malato un medicamento che potesse esplicare una spiccata azione inibitrice sulla leucopoiesi, favorendo eventualmente l'effetto della malariaterapia, e continuando così, dopo l'esaurimento di questa, a mantenere limitata l'enorme tumultuosa produzione di elementi leucocitarii.

A tal proposito ho scelto, come ho già detto in principio, l'*arsacetina* « *Hoechst* », che ho somministrato al paziente, subito dopo la cessazione degli attacchi malarici, per via intravenosa (soluzione al 10 %), a dosi lentamente progressive, cominciando da 0,10, e continuando a giorni alterni sino ad arrivare a 0,30, dose questa che ho continuato a lungo. Ebbene dopo la sesta iniezione di arsacetina, i gl. bianchi erano: 72.500. Essendo migliorato notevolmente lo stato generale del paziente, i genitori decidono di riportarlo a casa, concedendomi però la possibilità di continuare la cura ambulatoriamente all'Ospedale, e di seguire l'ulteriore decorso della malattia. Continuo infatti a praticare sistematicamente iniezioni intravenose di 0,20-0,30 di arsacetina (sempre ben tollerate), e continuamente faccio il conteggio dei globuli bianchi: ebbene questi da un numero di 95.000, quale era il 15 giugno, gradatamente e progressivamente sono andati diminuendo sino ad essere 88.000 il 29 giugno; 82.000 il 5 luglio; 75.000 il 9 luglio; 70.000 il 15 luglio; 62.000 il 22 luglio. Le condizioni generali del paziente sono andate sempre migliorando; è migliorato anche lo stato di anemizzazione; però il volume della milza e delle linfoghiandole non è diminuito più di quanto lo era dopo la malarizzazione. Nel mese di agosto ho fatto saltuariamente qualche altra iniezione intravenosa di arsacetina, ed ho osservato che il quadro clinico ed ematologico della malattia si è mantenuto ancora pressochè immutato.

Come si vede i risultati ottenuti associando alla malaria-terapia la cura massiva, sistematica dell'arsacetina, somministrata per via intravenosa, sono stati senza dubbio incoraggianti, sia per la notevole e progressiva diminuzione numerica dei leucociti, sia per il miglioramento dello stato generale del paziente. E ciò è tanto più interessante in quanto contrasta con l'azione ed i risultati negativi che si sono avuti in precedenza nello stesso malato in seguito al trattamento con i raggi X.

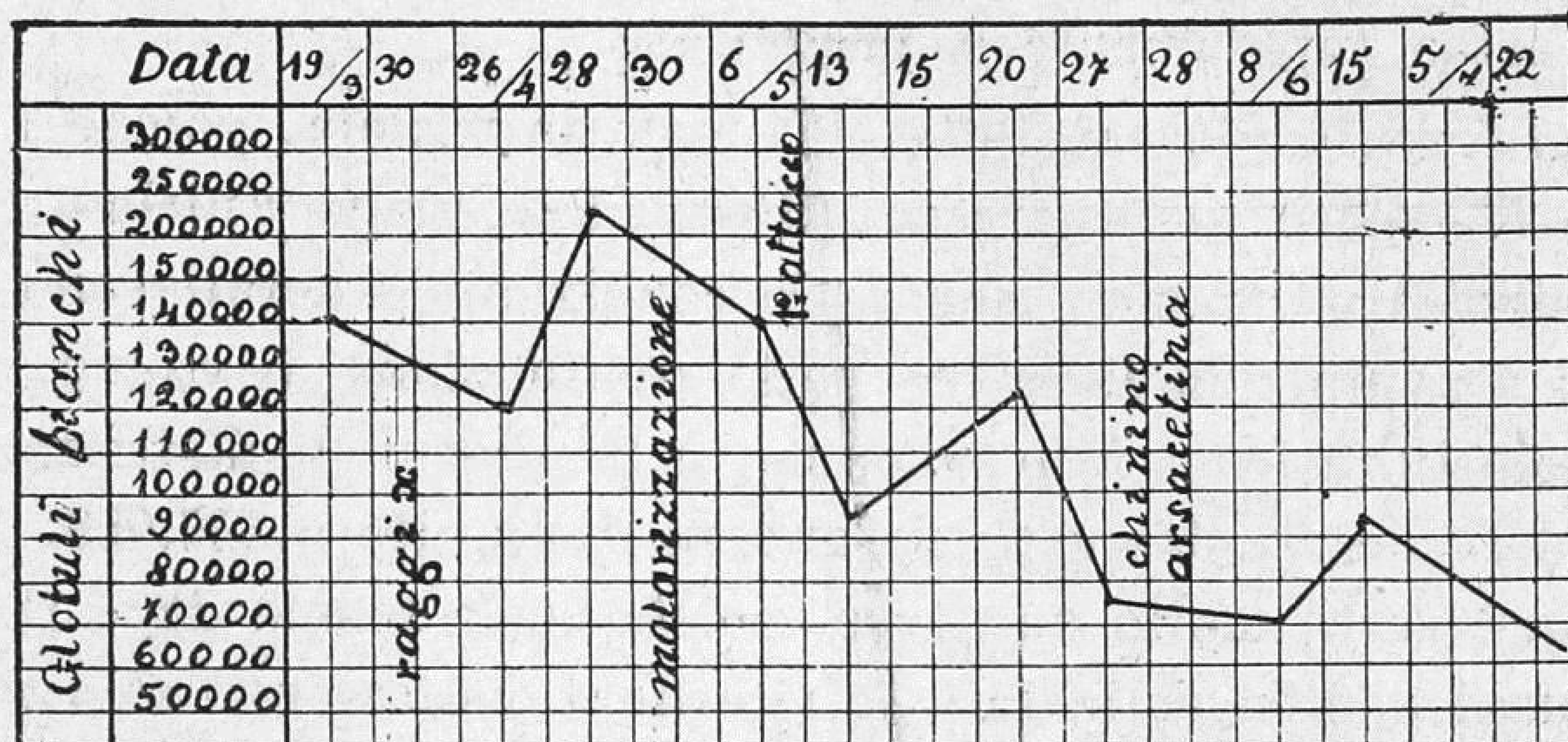
Riassumo nella tabella IV le variazioni ematologiche osservate in questo caso:

TABELLA IV.

Data	Accessi malarici	Numero dei Globuli bianchi	Numero dei Globuli Rossi	Emoglobina %	Osservazioni
19-3	—	140.000	2.800.000	35	Mieloblasti 8; mielociti 27; polinucleati neutr. 49.
30-3	—	—	—	—	Raggi X (1ª applicazione).
26-4	—	120.000	2.800.000	35	Dopo l'8ª irradiazione. Volume milza immutat.
28-4	—	226.000	2.100.000	29	—
30-4	Malarizzazione.	—	—	—	—
6-5	—	140.000	2.300.000	—	—
12-5	1° Attacco.	—	—	—	—
13-5	Dopo il 1° attacco.	93.000	2.150.000	—	—
15-5	Dopo il 2° attacco.	103.000	1.820.000	24	Mielociti 21%; polinucleati neutrofili 56%.
20-5	Prima del 5° attacco.	125.000	—	—	—
20-5	Durante il 5° attacco.	111.000	—	—	—
20-5	Dopo il 5° attacco.	110.500	—	—	Milza alquanto diminuita di vol.
27 5	Dopo l'8° attacco. (Ultimo).	74.200	1.600.000	23	Cond. generali scadute; mielociti 14 %, polinucleati neutr. 67%. Chinino.
—	—	—	—	—	—
28-5	—	—	—	—	*Arsacetina.*
8-6	—	72.500	—	—	Condizioni generali buone. Non più febbre.
15-6	—	95.000	—	—	Iniezioni di arsacetina.
29-6	—	88.000	—	—	»
5-7	—	82.000	—	—	»
9-7	—	75.000	—	—	»
22-7	—	62.000	2.950.000	48	Condizioni generali ottime. Volume milza immutato da come era dopo la malarizzazione.

La curva grafica IV, relativa a questo caso, è la seguente:

Grafica IV. — M. Cesare.



CONSIDERAZIONI.

Da quanto ho esposto nelle quattro mie osservazioni si rileva che questo tentativo di cura non ha esercitato una costante e durevole influenza benefica sul quadro ematologico e clinico della leucemia. Soltanto nel I caso, per quanto si sia trattato di una forma di leucemia subacuta e quindi a prognosi assai più grave per la rapidità della evoluzione, questo metodo di cura ha per un certo periodo di tempo (due mesi di distanza dall'ultimo attacco malarico) esercitato una netta, favorevole azione sul decorso del processo leucemico, migliorando lo stato generale del paziente, riducendo il volume e la consistenza della milza e delle ghiandole linfatiche, e riportando gradualmente il quadro ematico nelle proporzioni ordinarie, sino a ripristinare non solo l'equilibrio della formula leucocitaria, ma addirittura sino ad aversi per qualche giorno subito dopo l'ultimo attacco febbrile una netta leucopenia (4400 globuli bianchi).

Però questa benefica azione della malaria-terapia avutasi nel I caso, per quanto sia stata rapida ed impressionante, non è però durata troppo a lungo, poichè dopo poco più di due mesi dall'ultimo accesso, il paziente ha incominciato a peggiorare, e gradatamente i gl. bianchi sono riaumentati e la formula leucocitaria ha ripreso i caratteri di immaturità, mentre la milza e le linfoghiandole si sono ritumefatte, ed è insorta una infiltrazione leucemica nel lobo inferiore del polmone sinistro, accompagnata da versamento pleurico.

Per quanto abbia praticato al paziente una nuova malarizzazione, la quale non ha servito altro che a far diminuire di nuovo ma fugacemente il numero dei gl. bianchi, ed a fare scomparire con ogni probabilità l'essudato pleurico, pur tuttavia si è avuto il decesso a poco più di tre mesi di distanza dall'ultimo attacco della prima malarizzazione.

Nel II caso, pur avendo questo tentativo terapeutico diminuito sensibilmente il numero dei globuli bianchi (da 448.000 a 122.000), senza però riuscire mai a riportare il quadro ematico nelle proporzioni ordinarie, e pur avendo

determinato gradualmente negli elementi bianchi una chiara evoluzione verso la maggiore maturazione delle forme, pur tuttavia il quadro clinico del paziente è andato aggravandosi, mentre il quadro ematologico subito dopo gli attacchi ha ripreso rapidamente a peggiorare.

Il III caso è stato più sensibile alla malaria-terapia, poichè i gl. bianchi da 420.000, al momento dell'ingresso all'Ospedale, dopo l'ultimo attacco febbrile sono diminuiti a 135.000, mentre le condizioni generali sono andate migliorando, e si è avuta una lieve ma netta diminuzione di volume della milza e delle ghiandole linfatiche. Non solo, ma a 20 giorni di distanza dall'ultimo attacco, il numero dei gl. bianchi era ancora diminuito a 105.000. Il miglioramento però non è stato molto duraturo, poichè poco tempo dopo il quadro clinico ed ematologico è incominciato a ritornare lentamente allo stato primitivo, ed allora allo scopo di osservare la diversità di azione dei due trattamenti ed i relativi risultati, decisi di sottoporre il paziente alla cura dei raggi X. Indiscutibilmente questi hanno determinato nel malato uno spiccatissimo miglioramento delle condizioni generali, una sensibile riduzione di volume della milza, ed una netta diminuzione del numero dei leucociti, assai maggiore e più durevole di quella ottenutasi con la malaria-terapia. Però anche con la cura dei raggi X non si è riuscito a portare il numero dei gl. bianchi al di sotto di 30.260. Il paziente attende tutt'ora alle sue occupazioni. Come si vede in questo caso l'azione delle irradiazioni è stata favorevole, ed ha dato dei risultati migliori e più duraturi di quelli ottenuti con l'inoculazione della malaria.

Viceversa però nel IV caso la radioterapia già applicata prima dell'ingresso al mio padiglione non ha dato risultati troppo confortanti: infatti non si è avuto miglioramento dello stato generale, nè diminuzione di volume della milza, e la quantità e la qualità dei leucociti non si sono modificate, anzi il numero di essi è piuttosto aumentato (da 120.000 dopo l'8ª irradiazione è salito dopo due giorni a 226.000).

Invece in seguito alla malarizzazione (8 accessi febbrili) il numero dei gl. bianchi è diminuito da 226.000 a 74.000, mentre gli esami degli strisci colorati hanno fatto rilevare un notevole graduale aumento delle forme bianche mature.

Dopo gli attacchi malarici le condizioni generali del paziente sono andate migliorando, come pure è diminuito il volume della milza e delle linfoghiandole. In questo caso per cercare di mantenere questo stato di miglioramento del quadro ematico e clinico determinato dalla malaria-terapia, non ho atteso che l'azione di questa si esaurisse; ma ho voluto, come ho già detto nella storia, subito dopo gli attacchi febbrili somministrare al paziente per via intravenosa l'*arsacetina*, ritenendo con ogni presunzione che questa sostanza potesse continuare ad esplicare una azione inibitrice sulla leucopoiesi. Ed infatti, a circa tre mesi di distanza dall'ultimo attacco febbrile, il paziente dopo aver continuato a lungo la cura, è in buone condizioni di salute ed il nu-

mero dei gl. bianchi è andato gradualmente diminuendo sino ad arrivare il 22 luglio alla cifra di 62.000.

Ora il fatto che maggiormente risalta da queste mie osservazioni è quello che in tutti i casi si è avuto in una maniera più o meno rapida ed intensa e più o meno duratura, una spiccata e costante diminuzione del numero dei globuli bianchi sotto l'influenza della malarizzazione artificiale. Pur sapendo che nelle leucemie si possono avere spesso delle oscillazioni nel numero dei leucociti, indipendentemente da qualsiasi complicazione febbrile o da qualsiasi trattamento curativo, tuttavia nei casi miei questa eventualità si può scartare, anzitutto perchè costante è stata la diminuzione dei globuli bianchi sotto l'azione degli accessi malarici, eppoi perchè costante è stato il riaumento di essi dopo un tempo più o meno lungo dalla cessazione degli attacchi medesimi.

Ma in una malattia come la leucemia, in cui molteplici e complessi sono i fenomeni morbosi, il solo risultato della diminuzione dei leucociti non può certamente essere considerato come soddisfacente. Però nei casi miei, ad eccezione del II caso, c'è stato in verità un miglioramento dello stato generale, un aumento del numero dei globuli rossi e della quantità dell'emoglobina, e così pure una riduzione più o meno sensibile di volume e di consistenza della milza e delle linfoghiandole; ma questi risultati se sono stati netti ed impressionanti nel I caso, sono stati meno decisi e meno duraturi nel III e IV caso.

Contrariamente a quanto avviene durante i processi infettivi di vario genere che vengono a complicare la leucemia, durante i quali si ha diminuzione del numero dei globuli bianchi, nei casi da me trattati con la inoculazione della terzana ho ottenuto non solo la diminuzione del numero dei leucociti (nel I caso si è avuta leucopenia, e negli altri tre casi spiccata riduzione senza però raggiungere la cifra normale come si vede nelle tabelle), ma anche la diminuzione delle loro forme immature e giovani, in maniera che la formula leucocitaria veniva ad essere modificata più o meno decisamente sino a riprendere, come nel I caso, il suo equilibrio normale. E questo fatto è degno di attenzione poichè è noto che anche sotto l'azione dei raggi X si può determinare lo stesso fenomeno.

Ora ogni qual volta che nella leucemia si sovrappongono processi morbosi decorrenti in forma acuta o subacuta, si nota, come ho già detto, frequentemente la diminuzione dei leucociti e spesso anche una trasitoria riduzione di volume della milza e delle linfoghiandole; ma in questi casi la vera ed intima essenza del processo leucemico, cioè l'incapacità di produrre soltanto od in massima parte leucociti maturi, non subisce quasi mai alcun miglioramento. Ciò dunque che si osserva in questi casi è una semplice attenuazione sintomatica, che però diversifica in effetto da quella che si ottiene mediante la inoculazione della malaria.

Per spiegarsi la regressione dei sintomi leucemici durante una infezione intercorrente, sono state emesse varie ipotesi che credo opportuno di accennare:

Fränkel ritiene che debba verificarsi una enorme distruzione di globuli

bianchi non solo negli organi leucopoietici, ma anche nel sangue stesso. Ehrlich, Lazarus, Pinkus ritengono che i veleni batterici stimolino la formazione e la mobilitazione dei polinucleati neutrofili, i quali di conseguenza aumenterebbero nel sangue circolante, mentre la proliferazione degli altri leucociti sarebbe soltanto stimolata da una particolare sostanza che si trova nella leucemia. Ortner crede che a causa del grave marasma determinato da processi morbosi febbrili, la iperplasia degli organi leucopoietici subisce una regressione ed una sosta, e si ha pure una esagerata leucolisi.

Schupfer (1905) partendo dal presupposto che la leucemia sia una malattia neoplasica (teoria di Banti), ritiene che come tale si comporta per rispetto alle malattie infettive precisamente come i tumori maligni. Infatti egli, basandosi sul fatto che molti AA. hanno visto migliorare tumori maligni sotto l'azione accidentale o sperimentale di tossine o di infezioni batteriche (specie l'eresipela), così ritiene che nella leucemia come nei tumori si possa avere lo stesso fatto. Ma questa affermazione è attenuata dallo stesso Schupfer qnando aggiunge che nella leucemia si ha bensì una remissione dei fenomeni leucemici, ma lo stato generale peggiora e la morte avviene per lo più a breve distanza dall'infezione stessa.

Come si vede sono svariate le teorie emesse, ma nessuna soddisfa e riesce a dare, specie oggi con lo sviluppo moderno dell'ematologia, la spiegazione del fenomeno osservato.

Alcuni autori inoltre affermano che l'azione delle infezioni intercorrenti, sebbene sia benefica tuttavia praticamente riesce dannosa per la brutalità con la quale dette infezioni agiscono. Ora il dibattito è aperto e contrastanti sono le opinioni in riguardo. Quel che è certo intanto che molti casi di leucemia non subiscono alcun miglioramento sintomatico durante lo svolgersi di processi infettivi intercorrenti. Cito ad esempio il caso descritto da Kraus complicato ad una eresipela, quello di Müller complicato ad una pleuro-polmonite, quelli di Prodi, di Ebstein, di Schupfer, ecc., complicati a una tubercolosi. Si sa anche che processi infettivi lievi o malattie ad andamento cronico non agiscono in generale sui sintomi della leucemia. In genere più il processo morboso decorre tumultuosamente ed iperpireticamente più è facile vedere nelle leucemie diminuire il numero dei globuli bianchi. Ora per la spiegazione di questo fenomeno non mi sembra che si possa trascurare di dare una certa importanza al fattore « iperpiressia ».

A tal proposito posso anche dire di avere varie volte osservato che il conteggio dei globuli bianchi fatto subito dopo cessato l'attacco febbrile nei casi da me trattati con la malaria, mi ha sempre dato una cifra di leucociti leggermente inferiore a quella rilevata poco prima dello scoppio dello stesso attacco.

Però è noto che i leucociti durante gli accessi febbrili sono scarsi nel sangue periferico, ed a tal riguardo Dionisi fa l'ipotesi che nella infezione malarica i leucociti durante l'accesso ed anche alcune ore dopo rimangano nei capillari degli organi ed a preferenza di quelli della milza e del fegato. Dionisi afferma di essere confortato in questo modo di vedere oltre che dai reperti

anatomici che lo confermano, anche dalla verosimiglianza della ipotesi che gli endoteli dei capillari, assumendo pigmento per fagocitosi e perciò rigonfiandosi rendono più difficile il passaggio dei leucociti specialmente dei polimorfi.

In ogni modo a parte l'interpretazione di questo fenomeno, io ritengo che l'influenza della malaria sul processo leucemico sia con ogni verosimiglianza ben diversa da quella esercitata dalle altre infezioni febbrili. Come si può osservare dalle storie cliniche il numero dei gl. bianchi è sempre andato gradatamente diminuendo sotto l'azione degli accessi febbrili, e se si toglie quella lieve variazione osservata, come ho già detto, prima e dopo lo stesso attacco, dovuta con ogni probabilità alla ascesa termica. io non ho mai notato forti oscillazioni nella numerazione dei leucociti con i conteggi fatti durante i periodi intervallari fra un attacco e l'altro.

Eppoi quel che è importante è che la diminuzione del numero dei globuli bianchi nei casi miei cominciava già nel periodo di incubazione e perdurava anche durante quel periodo di latenza malarica che si è verificato nel II caso, e ciò sta a dimostrare che non nel fattore «*febbre*» si deve trovare la spiegazione del fatto, ma con tutta probabilità nel fattore «*parassita malarico*», il quale moltiplicandosi, prima ancora che esploda l'attacco febbrile, negli organi emopoietici, vi deve provocare delle modificazioni funzionali riducendo presumibilmente l'attività formativa di essi già in reazione leucemica.

Un'altra ragione che non fa identificare il meccanismo d'azione della malaria a quello di altri processi infettivi, si trova nel fatto che dopo cessati gli accessi malarici, la riduzione numerica dei gl. bianchi e l'attenuazione degli altri sintomi leucemici persistono per un periodo di tempo più o meno lungo, a differenza di quanto avviene durante lo svolgersi di altri processi infettivi, subito dopo la estinzione dei quali si vede rapidamente risalire il numero dei leucociti e peggiorare lo stato generale del paziente. Non solo, ma come ho già detto, la malaria non determina soltanto diminuzione numerica dei leucociti, ma anche, a differenza delle altre infezioni, diminuzione e qualche volta scomparsa (I caso) delle loro forme giovani ed immature. Questo stesso fatto è stato anche osservato da Rosenow in un caso di leucemia complicata da una *infezione malarica accidentale*.

La malaria, a differenza delle altre malattie infettive, è dovuta all'azione patogena del fattore «plasmodio», il quale dopo essere stato introdotto nell'organismo vi si moltiplica provocando profonde reazioni e modificazioni nel sangue e negli organi emopoietici. Ora però noi non sappiamo precisamente in quale maniera ed in quale misura queste reazioni e modificazioni avvengano nell'organismo e negli organi emopoietici del leucemico in seguito all'invasione delle cariche parassitarie. Certo è che nei casi miei più si prolungava il numero degli accessi febbrili, più diminuivano i leucociti nel sangue circolante.

La specie poi di parassita malarico da inoculare ha anche la sua importanza, ed a questo proposito ho prescelto il «*plasmodium vivax*», non essendo pericoloso come il parassita dell'estivo-autunnale, ed avendo una maggiore virulenza ed una diversa attività moltiplicatrice del *plasmodium malariae*. In-

fatti nel caso di Schupfer l'inoculazione di 4 cmc. di sangue infetto di parassiti di quartana doppia, diede risultati negativi, ad eccezione (durante il periodo degli attacchi) di una transitoria diminuzione dei globuli bianchi, i quali però mantennero sempre gli stessi caratteri di immaturità.

Nel III caso ho voluto inoculare sangue infetto di parassiti di terzana doppia, allo scopo di osservare il comportamento dei sintomi leucemici sotto l'influenza di una infezione terzanaria data da una doppia generazione di parassiti. Ma non ho notato nulla di particolare, ed i risultati non sono stati diversi da quelli degli altri casi, nei quali ho inoculato la terzana semplice.

Riguardo al I caso si può inoltre obbiettare che la notevole impressionante regressione del quadro ematologico e clinico della malattia, possa in certo modo essere stata in relazione con la presenza (riscontrata all'autopsia) di una caseosi tubercolare dei gangli linfatici peribronchiali. Ma questa obbiezione cade solo se si pensa che detta caseosi era certamente di vecchia data e quindi già preesistente al processo leucemico subacuto, e che soltanto in seguito alla malarizzazione si ebbe sicuramente un netto ed indiscutibile miglioramento del quadro ematico e clinico del paziente. Eppoi sappiamo a tal proposito che i casi di associazione della leucemia con la tubercolosi non sono rari, e che questa quando è cronica, ossia quando non sopravviene in forma acuta o subacuta, non esplica quasi alcuna azione sulla leucemia (casi di Prodi, Schupfer, Sturmdorf, Parker, Murrell, ecc.). Soltanto in un caso di tubercolosi cronica Stintzing vide regredire le tumefazioni ghiandolari e diminuire il numero dei leucociti; e recentemente Lorenzetti ha osservato due casi di associazione della leucemia cronica con la tubercolosi: ebbene in uno dei casi di leucemia già preceduta da una tubercolosi circoscritta in focolai in parte spenti, in parte ad evoluzione lenta, egli ha notato la mancanza di un tumore di milza clinicamente accertabile ed un tasso leucocitario scarso (19, 15, 11 mila).

Riguardo all'associazione della leucemia con la tubercolosi, e ciò a proposito di quanto ho anatomicamente avuto occasione di riscontrare nel mio I caso, colgo l'occasione per dire che da qualche autore è stata discussa la possibilità di un eventuale rapporto causale fra le due malattie.

Rivet infatti, sostenitore della possibilità di un intervento della tubercolosi nella genesi della leucemia acuta, in due casi di leucemia acuta riscontrò nella mucosa gastrica una follicolite tubercolare ed una caseificazione con b. b. delle ghiandole linfatiche bronchiali e mesenteriche.

Viceversa E. Weil, Pollet, Isch-Wall, che in sei casi di leucemia linfatica e mieloide riscontrarono lesioni tubercolari a carico degli organi ematopoietici, sono riservati e tendono piuttosto a considerare dette lesioni secondarie al processo leucemico. Secco, a proposito di tre casi da lui descritti di leucemia mieloide cronica associata alla tubercolosi, ritiene che esista realmente un nesso causale fra tubercolosi e leucemie nel senso che il virus tubercolare provocherebbe, agevolando condizioni predisponenti di stato timo-linfatico (per la leucemia linfatica) o di tendenza costituzionale all'iperplasia del tessuto granulocitico (per la leucemia mieloide), l'insorgenza della sindrome leu-

cemica. Lorenzetti, che ha avuto campo di osservare, come ho detto, due casi di associazione della leucemia con la tubercolosi, nega un qualsiasi rapporto causale fra le due malattie, ma ammette la possibilità di una attenuazione sintomatica della leucemia, specie se la tubercolosi sopravviene in forma acuta.

Anche Dionisi afferma che l'associazione della tubercolosi alla leucemia non è rara, ma ritiene egli che tale associazione è solo una coincidenza, come pure è coincidenza quella della linfogranulomatosi con la tubercolosi.

Il miglioramento rapido ed impressionante che si è avuto nel I caso non può quindi assolutamente essere messo in rapporto con la caseosi tubercolare delle ghiandole peribronchiali, ma è dovuto indiscutibilmente all'azione della malaria-terapia. Però il precoce risultato benefico, per quanto temporaneo che si è ottenuto in detto caso, in cui si trattava di leucemia subacuta, non è stato certamente eguale a quello avutosi negli altri tre casi di leucemia mieloide cronica, in cui il miglioramento è stato lento ed incompleto. In questi ultimi tre casi infatti non sono riuscito a ridurre notevolmente il volume della milza, nè a riportare, come nel I caso, il quadro ematico nelle proporzioni ordinarie. Nel II caso poi, in cui si trattava, per quel che risultava dall'esame clinico ed ematologico, di una forma di leucemia cronicissima, il risultato è stato pressochè negativo, se si eccettua la diminuzione del numero dei globuli bianchi.

Da quanto quindi ho avuto campo di osservare nei casi miei, sembrerebbe che il processo leucemico più decorre acutamente o subacutamente, e più il suo quadro ematologico è ricco di elementi leucocitarii giovani ed immaturi, tanto più offre squisita sensibilità all'azione della malaria.

Questo fatto mi fa ricordare lo stesso meccanismo d'azione dei raggi X, che agiscono tanto sugli organi e tessuti emopoietici riducendo il volume della milza e delle linfoghiandole, come direttamente sui globuli bianchi distruggendone soprattutto le forme più giovani ed indifferenziate. Ossia i leucociti più hanno caratteri di immaturità e più acquistano la proprietà di essere non solo radiosensibili, ma anche malariosensibili.

Non è certo il caso, per l'esiguità delle mie osservazioni, di stabilire un paragone fra l'azione terapeutica dei raggi X e quella della malaria; però ritengo opportuno fare alcuni rilievi a proposito di quanto ho avuto occasione di notare nei due miei ultimi casi. Infatti, come risulta dalla storia clinica, nel III caso per quanto si abbia avuto in seguito alla malarizzazione un discreto miglioramento ed una sensibile diminuzione dei gl. bianchi (sino a 105.000), pur tuttavia sottoposto in seguito alla cura irradiante si è ottenuto un miglioramento assai più intenso e più duraturo, ed una riduzione più notevole del numero dei leucociti (30.260). Viceversa nel IV caso la roentgenterapia applicata prima dell'inoculazione della malaria non ha assolutamente dato quei buoni risultati che si sono ottenuti in seguito alla malarizzazione; e non si può certo obbiettare in questo caso che la somministrazione dell'arsacetina possa aver provocato il miglioramento, poichè questo (diminuzione della milza e delle linfoglandole, diminuzione dei leucociti) si è verificato subito dopo gli attacchi malarici, quando l'arsacetina, data dopo qualche gior-

no dalla cessazione di essi, non poteva ancora determinare alcuna benefica azione.

A questo medicamento somministrato per via intravenosa ed a dosi alte, forse meglio che a qualunque altro preparato arsenicale, si può con ogni probabilità attribuire il merito di aver mantenuto per la sua forte azione inibitrice sulla leucopoiesi, non solo quello stesso stato di miglioramento generale già determinato dalla malaria, ma anche di aver ancora diminuito gradualmente il numero dei Gl. B. sino a farli arrivare a distanza di due mesi dall'ultimo attacco a 62,000.

Dallo studio di questi due ultimi casi, nei quali ho potuto osservare in due periodi ben distinti l'azione curativa dei raggi Roentgen e quella della malaria, ho potuto notare l'incertezza dei risultati da parte di entrambi questi due metodi di cura.

Ordinariamente le applicazioni dei raggi X, quando sono fatte a dosi opportune, determinano dei periodi di remissione più o meno lunghi, ma anche con essi come con la malaria, i risultati sono tutt'altro che duraturi, ed allorchè si sospendono le applicazioni si vedono dopo un periodo di tempo più o meno lungo ritornare i sintomi leucemici e qualche rara volta anche peggiorare. (Ferrata, E. Weil).

Quel che è certo è che per l'azione della radioterapia come per quella della malariaterapia, il processo leucemico non guarisce, ma subisce dei miglioramenti e delle remissioni più o meno durature.

Naturalmente non si può dimenticare che la terzana primaverile è una infezione che, per quanto mite e facilmente debellabile, determina nei leucemici, a differenza dei raggi X, durante la sua azione, uno stato di debilitazione organica e di depressione qualche volta preoccupante.

E basterebbe questa ragione perchè detto metodo di cura venisse difficilmente accolto nella pratica.

Ad ogni modo, a parte i risultati terapeutici, è veramente interessante lo studio dell'azione che la malaria inoculata ha sulla sindrome leucemica in genere e sul suo quadro ematologico in particolare. Ma il meccanismo di tale azione non è certo facile a spiegarsi, tanto più che i fattori eziopatogenetici delle leucemie sono ancora oscuri. Ho già esposte le ragioni per cui non possiamo attribuire all'iperpiressia malarica il miglioramento dei sintomi leucemici; non si può neppure parlare di un eventuale antagonismo morboso fra malaria e leucemia, non solo perchè ancora si ignora l'agente causale di quest'ultima, ma anche per la non rara associazione delle due forme, e per la transitorietà dei miglioramenti « sintomatici ».

Probabilmente la malaria agisce non soltanto in quanto riesce a diminuire o a modificare l'attività funzionale dei tessuti ed organi emopoietici, ma forse in quanto riesce più o meno parzialmente ad influenzare quella unità biologica che è *l'apparato reticolo-endoteliale*. Dionisi infatti ritiene che nella infezione malarica e specialmente nelle perniciose si venga a riprodurre come nell'esperimento il blocco del sistema reticolo-endoteliale per la intensa fagocitosi esercitata da tutti i componenti di tale sistema non solo, ma anche

dagli endoteli dei vasi. Ora, dato che la perniciosa malarica può arrivare a bloccare quasi totalmente l'apparato reticolo-endoteliale, è certo che la terzana primaverile ha una azione bloccante assai inferiore, in maniera quindi da potersi spiegare, come mediante l'inoculazione del « *plasmodium vivax* » il sistema reticolo-endoteliale sia piuttosto stimolato, per il danno di entità non gravissima, ad esercitare un'azione leucocateretica efficace e non pericolosa per la facile ricostituzione delle parti danneggiate. *Nella leucemia quindi si produce con ogni verosimiglianza in seguito al modico danno della malarizzazione artificiale, quel determinato grado di eccitamento del sistema reticolo-endoteliale, per cui una delle sue principali funzioni, che è quella emocateretica viene ad essere esaltata per un periodo più o meno lungo di tempo* (Dionisi). Infatti è interessante a tal proposito far notare che dagli esami istologici praticati nel I caso, è risultato che gli elementi del reticolo della milza, del fegato (cellule di Kupffer) e delle ghiandole linfatiche, hanno esercitata una diffusa eritrocateresi ed una fagocitosi talmente spiccata da fare apparire un ricco contenuto di granuli emoglobinici nell'interno delle cellule del reticolo della milza, e frammenti di globuli bianchi nelle cellule di Kupffer e negli elementi reticolari dei gangli linfatici.

Da quanto ho esposto posso concludere che l'inoculazione della malaria non guarisce il processo leucemico sia esso acuto che cronico, ma può soltanto determinare dei miglioramenti sintomatici, che, a differenza di quanto si osserva durante e dopo lo svolgersi di altri processi febbrili intercorrenti, possono essere più o meno efficaci e duraturi, quali la diminuzione numerica dei globuli bianchi, la maturazione degli elementi della serie bianca, la riduzione del volume della milza e delle linfoghiandole, il miglioramento dello stato generale.

Pare che questi miglioramenti siano direttamente proporzionali al numero degli accessi febbrili, e che essi si manifestino più precocemente e più efficacemente nelle forme subacute della leucemia, che nelle forme croniche il cui miglioramento è meno rapido, meno netto e meno duraturo. Ritengo assolutamente inutile e dannoso praticare allo stesso paziente una seconda malarizzazione, quando gli effetti della prima si siano esauriti. (Vedi I caso).

In conclusione posso affermare che nelle forme acute e subacute di leucemia, nelle quali, come è noto, sono assolutamente inefficaci le applicazioni radioterapiche, è opportuno tentare l'inoculazione della malaria. Nelle forme invece di leucemia cronica la malaria-terapia, se non altro per la brutalità con cui agisce e per le preoccupazioni che desta, non deve essere preferita ad altri trattamenti ed in ispecial modo ai raggi X. Soltanto trattandosi di leucemici cronici, nei quali la prognosi è assolutamente e costantemente infausta, si potrà con le debite cautele tentare questo metodo di cura in quei casi nei quali il trattamento con i raggi X non abbia dato risultati soddisfacenti. Vuol dire che, come nel IV caso, alla cura della malarizzazione artificiale si può far seguire immediatamente la somministrazione intravenosa di alte dosi di arsacetina, per cercare di ottenere un risultato più efficace e più duraturo.

BIBLIOGRAFIA.

Besançon e Weil. Gazette hebdomadaire, 1900, p. 631.
Dionisi. *Lezioni pratiche di Anatomia Patologica*, 1925-1926.
Id. *Lezioni sulla malaria*, 1924-1925.
Dock. The American Journal of the medical Sciences, 1904, p. 565.
Eisenlohr. Virchow's Archiv, 1878, vol. LXXIII, pag. 56.
Ferrata. *Le emopatie*. Soc. Ed. Libraria, Milano, 1923.
Fraenkel. Deut. med. Woch., 1895, n. 39.
Grawitz. Klinische Path. d. Blutes, Berlin, 1902.
Hirschfeld e Tobias. Deut. med. Woch., 1902, pag. 92.
Klein. Zentralbl. f. inn. Med., 1903, nn. 34-35.
Kraus. Prager med. Woch., nn. 41-42; e Beitr. z. inn. Med. Wien, 1900.
Lorenzetti. *Leucemia e tubercolosi*. L'Ospedale Maggiore, 30 aprile 1925.
Lucherini. *Tentativo di cura della leucemia con inoculazione di sangue infetto di « Plasmodium vivax »*. Policlinico, sez. prat., fasc. 50, 14 dic. 1925.
I. W. Macfesie. Annals of Trop. Medic. and Parasit, 1920, 15 marzo. Cit. da G. Bini, nel Policlinico, Sez. prat, fasc. 3, 1926.
H. F. Müller. Deut. Archiv. f. klin. Med., 1891 e 1892, vol. L.
Pal. Jahrbuch. d. Wiener Krankenhaus, 1896.
Prodi. Riforma medica, 1903, 22 luglio.
Quincke. Deut. Arch. f. klin. Med., 1902, vol. LXXIV.
Richter. *Charité-Annalen*, 1895, vol. XXI.
G. Rosenow. Deut. med. Woch., 1918, 26 sett., pagg. 1070-1072.
Schmidt. *Beitr. z. Lehre von d. Leukämie*. Inaug. Dissert., Göttingen, 1900.
Secco. *Leucemia e tubercolosi*. Giornale di clinica medica, n. 15, ottobre 1925.
F. Schupfer. *L'influenza che sulla leucemia esercitano le malattie infettive intercorrenti ed il suo valore terapeutico*. Policlinico, Sez. medica, 1905, aprile. (Nota II).
Stintzing. Versamml. deut. Naturf. u. Aerzte in Heidelberg, 1889.
Thorsch. Wiener klin. Woch., 1896, n. 20.
E. Weil, Isch-Wall e Pollet. Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris, 6 febbr. 1925.
Weil e Pollet. La Presse médicale, 1925.

III.

Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma
diretta dal prof. P. L. Bosellini.

Sulla attivazione e riattivazione della reazione di Wassermann mediante proteine

per il dott. Antonio Mucci, assistente.

Ognuno conosce già il valore clinico della reazione del Wassermann, sia quando essa appare positiva, sia quando appare negativa. Di fronte alla negatività, alla latenza che non esclude il persistere dello stato infettivo si è pensato di cercare se essa, nei casi di persistenza della infezione, dipendesse dalla tenuità sua e perciò molti ricercatori hanno cercato di ottenere una maggiore sensibilità sul metodo della deviazione del complemento mediante speciali accorgimenti di tecnica, aumentando ora la quantità di siero da esaminare, ora la quantità e la concentrazione dell'antigene, ora sostituendo all'antigene originale, estratti alcoolici od acquosi di organi, colesterinizzandoli o rendendoli colloidali.

Ma queste modificazioni che indubbiamente aumentarono la sensibilità della reazione, vennero a diminuirne la specificità per cui si finì per ritenere il metodo originale il più adatto a darci l'optimum dell'equilibrio fra sensibilità e specificità.

Mentre, però, si stavano facendo queste ricerche già da alcuni osservatori venne segnalato un fatto che ad essi parve paradossale, e cioè che sovente, dopo un trattamento antiluetico, si vede riapparire una reazione sierologica positiva, in sifilitici che prima presentavano reazione negativa. Questo fatto che portò taluni a negare il valore della reazione W. rispetto alla diagnosi di esistenza e di grado dell'infezione e per altri a giudicare inefficace l'azione dei preparati usati, non sfuggì alla sagacia clinica del Milian il quale si ribellò a tali interpretazioni ed enunciò il concetto del risveglio temporaneo della W. R. con una o più iniezioni endovenose di 606. Egli, sin dalle sue prime comunicazioni non solamente stabilì esservi la possibilità di una riattivazione precoce e di un'altra tardiva, esplicantesi la prima nei primi tre giorni, la seconda circa 12 giorni dopo l'iniezione, ma ne dimostrò il valore sia per la sua specificità sia per ridurre la percentuale della W. R. negativa nei sifilitici dal 20 al 3 %. Gennerich pure nello stesso tempo rilevò il fenomeno nei sifilitici apparentemente guariti.

Dopo di essi, numerosi altri sperimentatori si occuparono dell'argomento cercando di studiarne l'essenza e di provocare il fenomeno con altri preparati antiluetici. Così Nicolas e Charlet studiarono le modificazioni che alla Wassermann potevano portare i vari mezzi terapeutici antisifilitici e stabilirono che la riattivazione era possibile attuarla anche con pillole di protoioduro di mercurio ed affermarono che pure con questo mezzo riattivante la reazione conserva la sua specificità.

Sainz de Aja concluse le sue ricerche sull'argomento dimostrando che non solo il salvarsan ed il neosalvarsan, ma anche le iniezioni endovenose di cianuro, benzoato, bicloruro, bijoduro, erano atte alla riattivazione. Secondo l'A. non avrebbero valore riattivante le iniezioni endomuscolari di preparati insolubili di mercurio, di preparati arsenicali, mentre avrebbero potere di provocarla precocemente i preparati idrargirici solubili. Picard usò allo stesso scopo iniezioni endovenose di argento colloidale, ma notò subito che il collargolo modificava profondamente il valore della reazione, perciò concluse sconsigliando di praticare la W. R. in individui che di recente abbiano subito iniezioni di argento colloidale. Bergeron e Jouffrai considerando che il trattamento per la riattivazione non deve essere nè troppo energico nè troppo debole, escludono la convenienza di usare preparati arsenicali per via endovenosa e credono preferibili le iniezioni sottocutanee di preparati mercuriali.

Mac Donagh, Girauld, Tissier, Scilberstein usarono nelle loro ricerche il salvarsan ed ottennero la riattivazione in circa il 70 % dei casi.

Voisin usò con successo l'ectine.

Stricker e Oleary si servirono dell'arsfenamina ottenendo risultati discordi; il primo riferisce di avere avuto W. positiva anche in persone certamente

esenti da sifilide, il secondo invece afferma di aver riscontrato sempre buoni risultati.

Martelli usò vari preparati antiluetici ottenendo i seguenti risultati: col neosalvarsan 70 % di riattivazioni, col calomelano il 56 %, col bioduro il 48 %, con le frizioni il 14 %.

Spremolla col neosalvarsan ebbe il 90 % di riattivazioni.

Leredde, Fordyce, Gaston, Pontoizeau, procedettero con buoni risultati nella riattivazione con iniezioni endovenose da 0.10-0.15 di novarsenobenzolo. Marschalko, Pasini, Lange, Faber, Kretschmer, Wherter, Madlmayer, ecc., ebbero riattivazioni usando ora preparati arsenicali ora mercuriali.

Fournier, Guenot, Villemin, Simon usarono con successo il bismuto, mentre Locapèr e Golliot ne negano a questo prodotto tale proprietà.

In questi ultimi tempi si è tentata la riattivazione della W. R. con iniezioni di proteine aspecifiche e l'Uddgren e Guszmann per i primi asserirono di aver ottenuto dopo una iniezione di 1 cc. di latte, W. R. positiva in sifilitici con W. negativa; essi conclusero pure che le modificazioni ottenute con tale mezzo sono specifiche.

Radual in luetici (trattati precedentemente con arsenobenzolo) nei quali la W. R. era rimasta negativa dopo una iniezione di neosalvarsan, potè osservare la riattivazione sottoponendoli ad una iniezione intramuscolare di Aolan.

Podestà riferì che iniettando 2 cc. di una miscela di sostanze estratte dal latte, associate a peptone, ottenne la riattivazione della W. R. nel 62 % dei casi trattati.

Artom ottenne il 95 % di riattivazioni in sifilitici con W. negativa iniettando 5 cc. di latte sterile; in un centinaio di individui immuni da lues che egli prese per controllo non riscontrò mai W. positiva.

Così note sono pure le modificazioni sierologiche che si hanno nelle varie malattie. Nenda, Head e Seabloam notarono che luetici con W. R. negativa colpiti da polmonite, questa diventava positiva durante la malattia. Marini osservò tale modificazione nel tifo, Pantano e Milian nella scarlattina, Hudinel e Nadal in sifilitici ereditari durante le più varie affezioni febbrili e non febbrili.

Non mancano, però, nella letteratura le voci discordi circa il valore della riattivazione biologica ai fini clinici. Infatti King, la considera, in base alle sue ricerche, di valore assai discutibile perchè incerta ed aspecifica.

Strickler, Munson e Sidlick su 30 malati presentanti dermatosi varie (eczemi, acne, sicosi, ecc.), con W. negativa e sicuramente non luetici ebbero il 38 % di W. fortemente positive, il 21 % di W. pos. deb., l'8 % di risultati dubbi ed il 33 % in cui permase la W. negativa dopo una iniezione di gr. 0.50 di arsfenamina.

Recentemente il Krefting negò ogni valore alla riattivazione ed asserì di non aver osservato un sol caso in cui una iniezione di Salvarsan in sifilitici con W. negativa provocasse una reazione positiva.

Di questa riattivazione della W. R. che da taluni è ritenuta priva di valore (King-Krefting) ma che dalla maggior parte dei ricercatori invece ne è

stata dimostrata la fondatezza sia nel manifestarsi spontanea in seguito a malattie infettive, sia nella provocazione con preparati antiluetici, e con proteine aspecifiche, mi è sembrato utile farne oggetto di ricerche per esaminarne la questione sotto i seguenti punti di vista, cioè:

1) Riapparizione di una sieroreazione positiva in vecchi sifilitici trattati anteriormente e nei quali la reazione era stata negativa (riattivazione).

2) Modificazione di una W. R. debole in positiva intensa.

3) Apparizione di una sieroreazione positiva in soggetti sospetti di sifilide, mai trattati precedentemente e con W. R. negativa (attivazione).

4) Specificità dell'attivazione e della riattivazione.

La tecnica che ho seguito è quella tenuta dalla maggior parte dei ricercatori: accertatomi precedentemente della negatività della W., e fissato il grado di intensità, in quei casi di W. R. pos. deb., ho praticato profondamente nei glutei una iniezione di caseal calcico dell'Istituto Opoterapico di Pisa, facendo, quando mi è stato possibile, più prese di sangue dopo 1-3-5-8-15 giorni.

Il numero dei casi è di 140, che ho, per maggior chiarezza diviso nei seguenti gruppi:

Nel 1° ho posto 7 casi di sifiloma iniziale, datanti dai 10 ai 25 giorni: in 6 avevo W. neg. prima dell'iniezione ed in uno un semplice ritardo nell'emolisi.

Nel 2° 27 casi di sifilitici (in cui la lue datava al massimo da tre anni) discretamente trattati, ma che non facevano cure da almeno tre mesi: in 14 avevo riscontrato W. R. positiva deb. prima della iniezione, in 13 W. negativa.

Nel 3° 51 casi di sifilitici da oltre tre anni, tutti curati: in questi avevo avuto 35 W. negat. prima della riattivazione e 16 W. pos. debole.

Nel 4° 11 casi di sifilide latente acquisita non curata, in cui 7 avevano dato W. positiva e 4 negativa prima della riattivazione.

Nel 5° 11 casi di sifilide ereditaria, sicuramente accertata dai dati anamnestici e dalle stigmate che presentavano; di questi 6 avevano W. positiva e 5 W. negat., prima della iniezione.

Nel 6° gruppo, infine, ho posto come controllo un gruppo di 33 individui clinicamente e sierologicamente immuni da sifilide, ma affetti dalle più svariate dermatosi e forme veneree (lupus, sporotricosi, eczemi, ulceri veneree, adeniti, ecc.).

I risultati ottenuti sono i seguenti: Dei 6 sifilomi del 1° gruppo a W. negativa, 4 diedero W. positiva dopo la riattivazione (66 %), due rimasero negativi, il settimo a W. pos. deb. divenne positiva intensa.

Dei 14 del 2° gruppo a W. pos. deb. in 8 riscontrai una reazione fortemente positiva (57 %), in 4 casi la R. W. non si modificò. Dei 13 casi negativi, 9 non variarono la reazione, 4 diedero W. R. positiva debole (23 %).

Dei 35 negativi del 3° gruppo in 4 casi ottenni W. pos. deb., la reazione si fece intensa in 5 casi (31 %).

Le 7 W. R. positive deb. del 4° gruppo si intensificarono tutte, mentre delle 4 negative due sole divennero positive.

Delle 5 negative del 5° gruppo due divennero pos. deb.

Nel 6° gruppo, eccetto in un sol caso di lupus della faccia, ebbi sempre W. R. negativa anche dopo la riattivazione.

I risultati miei si avvicinano molto a quelli ottenuti da Artom, sia per ciò che si riferisce alla percentuale (avendo egli riscontrato il 35 %, ed io complessivamente il 40 %) sia circa il momento più favorevole di prelevare il sangue per la comparsa della riattivazione (III-V giornata).

Io ottenni pure, una volta dopo 15 giorni e 3 volte dopo 24 ore W. R. positiva in individui che prima della riattivazione avevano dato W. negativa. Confrontando i risultati miei col caseal, con quelli ottenuti da altri con preparati antiluetici energici (arsenobenzoli, calomelano) credo di poter asserire quanto segue:

1) Che la percentuale di riattivazioni da me ottenute (40 %) pur essendo molto inferiore a quella ottenuta da altri ricercatori con gli arsenobenzoli (70-90 %) ha su questi il grande vantaggio della maggiore specificità e della maggiore precocità di comparsa.

2) Che il momento migliore di prelevare il sangue dopo la riattivazione è fra la 3ª e la 5ª giornata.

3) Che la riattivazione si può avere da un minimo di 24 ore ad un massimo di 15 giorni dopo l'iniezione.

4) Che la percentuale più elevata di riattivazioni l'ho ottenuta nei sifilomi iniziali (66 %). In questi, però, si deve tener presente, che pur essendo i pazienti ancora nel periodo di W. negativa, non è facile poter stabilire se si tratti di una vera e propria riattivazione o non piuttosto di un trapasso naturale del periodo W. R. negativa a quello positiva.

5) Che spesso dopo l'iniezione riattivante ho ottenuto W. R. positiva forte in soggetti che prima presentavano W. R. debole.

Sul meccanismo intimo della attivazione e della riattivazione regna ancora la più grande incertezza e il maggiore disaccordo fra gli AA.

Milian, Lacapèn, Bourgeron, Jauffray, ecc., ritengono che nella sifilide antica, arrestata nella sua evoluzione, si abbia W. R. negativa per assenza di anticorpi in circolo, e allora essi credono che la riattivazione sia legata al fatto che una iniezione di un preparato antiluetico, non essendo che un inizio di un trattamento specifico distrugga un certo numero di spirochete, provocando così la formazione di anticorpi, donde la W. R. positiva.

Martelli ammette che la riattivazione sia dovuta almeno a due specie di fattori: gli uni organici indiretti, generici, dovuti alla stimolazione indotta dal farmaco sui tessuti specie emopoietici; gli altri diretti, specifici, legati a distruzione di treponemi.

Mac Donagh pensa che il salvarsan non agisca direttamente sullo spirochete, ma aumentando il potere di reazione dell'organismo.

Per Felke la positività della W. R. non sarebbe dovuta alla riattivazione dell'infezione, ma al fatto che il neosalvarsan contenuto nel sangue distruggerebbe il complemento nel sistema emolitico per un'alterazione delle globuline, e quindi inceppo all'emolisi.

Comunque, queste interpretazioni hanno un valore relativo di fronte al lato pratico del fenomeno che è sommamente utile sia provocato in tutti i casi in cui la lue è dubbia, o ci si voglia accertare di una possibile guarigione.

BIBLIOGRAFIA.

ARTOM. Minerva Medica, 1° ottobre 1924.
AYRES. Medic. Record, ottobre 1915, p. 1117.
BERGERON et JOUFFRAI. La Presse Médicale, 25 aprile 1917, p. 241.
BOAS e KISSMEYER. Archiv. of Derm. and Syph., 1923, vol. VIII.
CAPPELLI. Minerva Medica, 15 luglio 1923, n. 146, pag. 449.
CESTIN RISER et BONHOURE. Annales de dermatologie et syphilografie, 1923, n. 3, pag. 145.
CONRADI e SKLAREK. Vern. d. Deutscher Kongr. Inn. Mediz., 1921.
ERSETTIG. Giorn. Ital. malatt. ven. e della pelle, 1920, vol. II, p. 187.
FELKE. Arch. derm. und syphilis Orig., Bd. 134, 1921, p. 268.
GASTON et PONTOIZEAU. Bull. de la Soc. Franç. de derm et de syph., 1925, n. 5.
GENNERICH. Medizinische Klinik, nov. 1910.
GERBAY. Annales des mal. vénér., 1921.
GIRAUD et TISSIER. Soc. Obstetr. et de Gynécol., Paris, 8 juillet 1912.
GUSZMANN. Dermatologische Woch., 73, 1921, n. 45, p. 1172.
HEAD and SEABLOOM. Journ. Am. Med. Association, 1° nov. 1919, p. 1344.
HUTINEL e NADAL. Paris Médical, 6 dic. 1919, p. 412.
KILDUFFE. Archives of Dermat. and Syph., 1921, n. 4, pag. 415.
KING. Journ. of the American Medical Assoc., 2 dicembre 1916, p. 1669.
KREFTING. Paris Médical, n. 3, 26 luglio 1924, n. 81.
KYRLE. Derm. Zeitschrift, Bd. XXXV, Heft 6, 1922.
MAC DONAGH. Presse Médicale, n. 32, 1912.
MADLMAYR. Archiv für Derm., marzo 1923.
MARIANI. Giorn. Ital. mal. vener. e della pelle, 1924.
MARTELLI. Folia Medica, 1922, n. 1, pag. 1 e segg.
MARINI. Revista de la Assoc. Medica Argentina, october 1922, vol. 35, n. 216, p. 596.
MARTINOTTI. *La Reazione di Wassermann.*
MESTCHERSKY. Annales de Derm. et Syph., 1922, n. 3, p. 116.
MILIAN. Soc. de Derm. et Syph., Séance du 6 juliet 1911; Bull. de la Soc., 1911, p. 315.
ID. Paris Médical, 1911, pag. 256.
MILIAN et GIRAULD. Soc. Médicale des Hôpitaux, 29 dicembre 1911.
MILIAN. Atti VII Congr. Intern. di Dermat. e Sifilide, Roma, aprile 1912.
ID. Paris Médical, n. 32, 9 août 1924, p. 134.
NEUDA. Wien. klinik Wochenschr., 1920, n. 36.
NICOLAS et CHARLET. Lyon Médical, 30 julliet 1912, p. 1472.
OLEARY. Archiv of Dermat. and Syph., n. 3, 1920.
PASINI. Giorn. Ital. mal. veneree e della pelle, 1914.
PICARD. Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 31 mars 1917, p. 327.
PONTANO. Policlinico, Sez. med., anno 31, 1° aprile 1924, n. 4, p. 219.
POTESTÀ. Annali Maragliano, 1923.
RADNAI. Dermatologische Wochenschrift, Bd. 78, 1924, n. 6, p. 168.
REBAUDI e SIVORI. Dermatologische Wochenschrift, 15 juli 1922, n. 28, Bd. 75, p. 697.
Rinascenza Medica, 1924, n. 5 e n. 17.
SAINZ DE AJA. Actas dermo-sifiliograficas, ottobre-novembre 1913, p. 33.
SCHEIFFERT. Berliner klinik Woch., 1921.
SCHERBER. Medizinische Klinik, 1923, n. 42-43.
SCHREINER. Riferito da CAPPELLI. Wien. klin. Woch., 1920, n. 36.
SILBERSTEIN. Arch. f. Derm. und Syph., 1924, N. C. XXXII, p. 1127.
SPREMOLA. Il Policlinico, Sez. med., 1° aprile 1924, n. 4, p. 214.
STRIKLER, MUNSON et SIDLIK. Journ. of the American Medical Association, 27 nov. 1920, p. 1448.
TOMMASI. Giorn. Ital. di Dermat. e Sifilologia, 1925, 747.
UDDGREN. Berl. klin. Wochenschrift, 1918, 18 aprile, pag. 776.
VOISIN. Soc. méd. des Hôpiteaux, 1° marzo 1912.
WAGNER V. YAUREGG. Psych. Neurol. Wochenschrift, 1918, n. 40, p. 84.

RIVISTA SINTETICA

REGIO MANICOMIO DI TORINO

Contributo alla conoscenza della terapia malarica nella paralisi progressiva.

Dott. TROSSARELLI ALBERTO, medico praticante interno.

Riconosciuta la scarsa efficacia dei rimedi specifici antisifilitici, ed anzi, la manifesta loro azione dannosa nella cura della paralisi progressiva, si è pensato di curare quest'ultima, praticando una superinoculazione con germi biologicamente analoghi alle spirochete pallide, i quali avrebbero determinata la produzione di materiali immunizzanti, particolarmente attivi verso queste ultime.

I primi tentativi su questa cura, furono fatti dal Plaut e Steiner nel 1919, seguiti ben presto da altri ricercatori. Invece della malaria, alcuni usarono la ricorrente, pensando che quest'ultima, era assai meno pericolosa, e nella maggior parte dei casi, si esauriva spontaneamente, senza che si rendessero necessarie somministrazioni di chinino, da alcuni pazienti mal tollerato. (Casi di idiosincrasia chininica). A primi tentativi ne seguirono altri, e la terapia malarica venne praticata con tutte le specie di parassiti.

Dai risultati è apparso però chiaro il fatto, che non devono venire adottati i protozoi della quartana, e nemmeno quelli della tropicale, poichè specie questi ultimi, sono molto resistenti alla guarigione e possono presentare anche dei pericoli per la vita degli stessi pazienti.

Ai primordi di questa nuova terapia era balenato il pericolo di trasmissioni della malattia per parte di pidocchi, cimici ed anofeli, i quali, punti gli individui infettati artificialmente ed aspirati col sangue i parassiti, avrebbero poi potuto trasmetterli ad altre persone sane. In Inghilterra, in Danimarca, a questo proposito erano state emanate persino ordinanze, ordinanze che studi recenti fatti a Vienna dal Wagner, col dott. Vivaldi e con Kauders ed ora contradetti dal Bravetta, avrebbero dimostrate eccessive, inquantochè la malaria inoculata (almeno nei ceppi provati dai primi) non sarebbe stata trasmissibile mediante gli anofeli, i quali pur avendo punto individui infetti artificialmente non avrebbero presentato nel loro interno alcun gameta. La questione non è però ancora completamente risolta, perchè, come ho accennato più sopra, il Bravetta avrebbe ottenuti risultati completamente opposti.

Nella Clinica psichiatrica di Vienna diretta dal Wagner, e centro di queste cure, sono già stati curati con questo sistema, circa 1000 pazienti, tra tabetici, paralitici, parchinsoniani, e si è visto, come questa terapia, sia applicabile a qualsiasi paziente, purchè in buone condizioni di salute, non affetto da disturbi circolatorii e renali. Negli obesi la cura è controindicata. Essa può essere attuata in soggetti di qualsiasi età, e dai predetti autori fu applicata in pazienti dai 9 ai 70 anni.

Qualche autore (Muehlens) consiglia prima d'iniziare la cura, di saggiare se l'individuo ha idiosincrasia per il chinino, ma noi, sapendo come minime dosi di questo siano sufficienti per troncare gli accessi, abbiamo pensato che i pericoli di idiosincrasia dovevano essere ridotti a ben minima cosa, e quindi non seguimmo mai questo consiglio, che poteva d'altra parte disturbare l'attecchimento dei parassiti, e mai notammo alcun spiacevole inconveniente.

Talun autore consiglia, che la presa di sangue da iniettare avvenga in determinati periodi dell'accesso febbrile, ma noi potemmo chiaramente osservare, come sia indifferente che la presa di sangue avvenga o nella ascesa o nella discesa o nello stadio interparossistico dell'accesso febbrile. Abbandonato il primitivo metodo della scarifica

zione, perchè più incerto, e richiedente periodi di tempo d'incubazione troppo lunghi, oltre i trenta giorni, noi seguimmo il metodo dell'iniezione endovenosa e sottocutanea, preferibilmente però il primo. Le iniezioni sottocutanee, le praticammo nella zona situata tra la scapola e la colonna vertebrale con una quantità di sangue variante tra i 2 e i 4 cmc., e l'endovenose, nelle vene della piega del braccio, a preferenza nella vena mediana, in una dose anche in questo caso variante tra i 2 e i 4 cmc., rilevando come l'infezione si produceva egualmente coi due sistemi, variando unicamente, il periodo d'incubazione. Sui primordi della terapia malarica nella cura della P. G. P., era apparso subito un grave inconveniente, quello cioè della conservazione, e del trapianto di ceppi sicuri e provati, inquantochè se non era possibile, conservare un po' a lungo, sangue contenente i plasmodi vitali fuori del corpo umano, non si poteva attuare la cura in ospedali ed in cliniche lontane da centri popolosi, in zone non malariche, ove, la scarsità dei malati, non permetteva la conservazione dei ceppi mediante il trasporto diretto tra ammalato ed ammalato, e la distanza ne impediva l'invio da ospedali, ove questi si possedevano, e sulla cui innocuità si era sicuri.

Vari ricercatori, fra i quali anche numerosi italiani, si sono occupati del sistema di conservazione dei parassiti malarici fuori del corpo umano. Pare che tra i numerosi studiosi dell'argomento, i più fortunati siano stati il Bass, il Boster, il Gurk, l'Hamburger, i quali sono riusciti, non solo a conservare i parassiti, ma anche ad ottenerne la moltiplicazione in vitro. Noi come numerosi altri autori, seguendo le indicazioni dei predetti autori, non ottenemmo alcun risultato, ed io desidero scrivere qui la tecnica, raccomandata dai predetti autori, per coloro che volessero sperimentarla.

Sangue di paziente infetto, viene immesso in un tubetto di vetro del diametro di 25 mm. e della lunghezza da 12 a 15 cm., e viene defibrinato, con un agitatore. A questo sangue defibrinato, si aggiungono una diecina di cc. di soluzione di destrosio, o di maltosio al 50 per cento, ogni 10 cc. di sangue, e si centrifuga in modo da portare alla superficie del deposito cellulare, tutti i leucociti. Si prende allora il siero soprastante e lo si distribuisce in tubi di coltura a fondo piatto sino ad un'altezza di 12-25 mm. Si prelevano allora i globuli rossi siti nel mezzo del deposito cellulare e si seminano nei tubi di siero, in ragione d'uno, o di due decimi di cc. per tubo. I tubi vanno mantenuti in termostato a 40-41°. In questo modo, Bass e Boster riuscirono non solo a conservare i parassiti, ma a detto loro, anche ad ottenerne la moltiplicazione. Per l'uso abituale, si sono trovati dei sistemi, che ora accennerò i quali mantengono la capacità infettiva dei plasmodii per 24-36 ore, tempo più che sufficiente per poter inviare anche lontano, in luoghi ove questi non si abbiano, ceppi sicuramente terzani, e già provati in numerosi trapianti, qualora ne avvenga la richiesta. Accennerò ai principali.

Kirschbaum, prelevato il sangue da un paziente malarico, vi aggiungeva in parti eguali una soluzione di destrosio, lo defibrinava successivamente, ed infine lo versava in una provetta a pareti spesse, riscaldata a 37°, che poi chiusa ermeticamente, veniva mantenuta sino al momento dell'inoculazione a circa 37°, cosa facilmente attuabile o mediante un termostato, o se questo non si possedeva, mantenendo la provetta sopradetta nella tasca interna del panciotto a contatto quasi diretto colla temperatura del corpo. Un altro sistema, consisteva nella mescolanza di sangue malarico, con quantità eguali d'una soluzione di citrato sodico al 0.50 %, oppure l'addizione in parti eguali con una miscela di tre parti di soluzione fisiologica con due parti di soluzione isotonica di ossalato sodico. Mentre col primo sistema, il parassita veniva mantenuto virulento sino a 20 ore, con questi due ultimi, la capacità d'infezione si manifestava possibile anche dopo 36 ore.

Chè il sangue così prelevato, sia mantenuto a temperatura del corpo od anche a temperatura più bassa, è indifferente, poichè, studi recenti, che noi stessi potemmo controllare, hanno dimostrato che se non si raggiungono temperature inferiori ai 2-3° C., le basse temperature costituiscono un optimum per la conservazione del parassita malarico.

Horn e Kauders, sono riusciti a mantenere virulenti dei parassiti per oltre 72 ore, con il seguente metodo: mescolati 10 o 12 cc. di sangue prelevati nell'acme febbrile, con

quantità eguali d'una soluzione al 0.50 % di citrato sodico, questi venivano versati in diverse provette da centrifuga sterili, e poscia coll'aggiunta di soluzione di Ringer pure sterile, venivano lavati ripetutamente, centrifugando ed aspirando, e sostituendo il liquido aspirato con nuova soluzione di Ringer. Si cessava la lavatura dei globuli, quando nel liquido sovrastante ad essi, non si notavano più fiocchi di fibrina. Il liquido di lavatura si doveva presentare, finita l'operazione, perfettamente limpido. Allora, misurata, la quantità di globuli rossi esistente la si diluiva in parti eguali con soluzione di Ringer, ed i parassiti così trattati erano pronti per l'invio e per la conservazione. La loro capacità infettiva è di oltre 48 ore, ed essi verranno mantenuti ad una temperatura tra gli 11 e i 12° C. Con un secondo sistema, la defibrinazione del sangue si attua, filtrando il sangue attraverso garza che trattiene i fiocchi di fibrina, e poi si procede come col metodo sopradetto, lavando, centrifugando, e diluendo gli eritrociti preparati con parti eguali di siero di sangue. Un altro sistema che dà buoni risultati, soventi anche dopo 74 ore è la semina dei parassiti, in agar sangue.

Per le nostre esigenze, (conservazione del sangue per non oltre 24 ore) abbiamo adottato un sistema assai semplice, sicuro dal lato dell'asepsi, e alla portata di tutti. Piccole quantità di sangue, (10 cc.) venivano immesse in piccoli recipienti sterili a chiusura ermetica contenenti perline di vetro sterilizzate, e scosse ripetutamente per alcuni minuti, a fine di ottenere una completa defibrinazione. Ottenuta questa, i recipienti, venivano mantenuti o a temperatura del corpo o a temperatura ambiente, e al momento dell'uso il sangue veniva aspirato tale quale, e direttamente iniettato. Da numerosi tentativi, fatti con questo metodo abbiamo potuto controllarne, sia la praticità che la bontà, e possiamo affermare senza tema di esagerare, che il sangue così trattato si mantiene capace l'infezione, anche dopo 24 ore. Maggiore è la distanza dal momento di prelievo a quello dell'iniezione, tanto più lungo è poi il periodo d'incubazione della malattia, fatto questo da mettersi in rapporto con probabile diminuzione di parassiti vitali fuori dell'organismo, diminuzione che viene ad accrescersi man mano che il lasso di tempo tra prelievo ed inoculazione si fa maggiore.

Il periodo d'incubazione, che intercorre tra il momento dell'inoculazione, ed il primo insorgere degli attacchi febbrili, (se si esclude, il sistema della scarificazione, che però è quello che ravvicina al massimo l'infezione artificiale a quella naturale, ma che noi non praticammo mai), variò nelle nostre pazienti da un minimo di tre giorni, ad un massimo di quaranta, mediante il metodo dell'iniezione endovenosa e sottocutanea. Nella letteratura riguardante queste cure, sono stati descritti casi con un periodo d'incubazione maggiore, persino di 105 giorni, ma evidentemente si tratta d'eccezioni (Aguglia e D'Abundo).

Dalle nostre osservazioni risultò come i periodi minimi d'incubazione, si avessero coll'iniezione endovenosa, mentre i maggiori si seguivano all'inoculazione per via sottocutanea, e più propriamente nelle nostre pazienti, osservammo endovenosamente, periodi d'incubazione, varianti tra i tre e gli otto giorni, in un caso 30 giorni; e sottocutaneamente periodi tra i 10 e i 18 giorni, in un caso, 40 giorni, notando come i periodi d'incubazione, fossero in rapporto, e colla quantità, e col tempo di conservazione del sangue inoculato.

Kirschbaum e Kaltembach della clinica di Amburgo, osservarono che coi loro ceppi la durata d'incubazione della malattia, andava da 8 a 14 giorni circa, essendo in taluni casi ridotta a 3 giorni come minimum, in altri a quattro settimane come maximum, più frequenti i minimum colle iniezioni endovenose, i maximum colle sottocutanee e colle scarificazioni. Essi osservarono inoltre, che nei successivi trapianti dei loro ceppi, il periodo d'incubazione diminuiva tra un passaggio e l'altro, dimodochè, alla seconda generazione, (considerando la prima iniezione del ceppo come prima generazione) l'incubazione, che durava in media, dai 17 ai 5 giorni, era ridotta dai 12 ai 3 giorni nella terza, dai 9 ai 3 giorni nella quarta. Noi non potemmo mai osservare questa diminuzione regolare del periodo d'incubazione, tra una generazione e l'altra, ed anzi, notammo che il periodo d'incubazione, in successivi trapianti veniva ad essere aumentato, ed a periodi d'incubazione più lunghi, si susseguivano periodi d'incubazione più brevi, senza alcuna legge.

Nel determinare il periodo d'incubazione, ci è parso avere la massima importanza la quantità dei parassiti inoculati, inquantochè i nostri massimi, endov. 34 g., sottoc. 40 g., si ebbero appunto dall'inoculazione di sangue, contenente pochissimi parassiti, i quali appunto per la loro scarsità non determinavano più alcun processo febbrile nell'individuo che li albergava. E secondo noi il loro numero variante volta per volta, quello che determina, le variazioni sopra descritte. Certo giustamente, come pensano Döerr e Kirschner, l'accesso malarico, non compare, prima che i parassiti abbiano raggiunta una determinata quantità, quantità che più facilmente, e più rapidamente si ottiene, coll'iniezione endovenosa, poichè con questa, quasi tutti i parassiti iniettati, giungono in circolo, e possono subito moltiplicarsi, che invece nell'iniezione sottocutanea, pochi sono i parassiti che raggiungono il circolo e si moltiplicano, poichè la maggior parte di essi, trovano la morte cogli altri elementi cellulari, negli strati sottocutanei, ove si vanno a depositare.

Però non unicamente, il numero dei parassiti, e nemmeno la coesistenza di altri fattori, quali, la resistenza dei ceppi, la possibilità di passaggio dei medesimo dai tessuti sottocutanei nel circolo, ed altre svariate circostanze, entrano in gioco nella determinazione del periodo d'incubazione, ma grande importanza, deve avere anche, la disposizione individuale, la varia sensibilità, la varia capacità di resistenza all'infezione. Se pure questi fattori sono contestati da taluni autori, Mühlens, Kirsbaum, Nonne, essi sono avvalorati da numerosi fatti, alcuni dei quali noi stessi, col nostro materiale potemmo osservare. Come infatti, avrebbe potuto trovare spiegazione, quei casi, nei quali, pazienti immediatamente inoculate, l'una dopo l'altra, con la stessa siringa, con le stesse quantità di sangue dello stesso ceppo, con identica tecnica, in punti del corpo corrispondenti sia endovenosamente, che sottocutaneamente, presentare, tempi d'incubazione del tutto differenti?

Il periodo d'incubazione, sia esso breve che lungo, decorre tranquillamente, senza che l'ammalato accusi alcun disturbo. Non si hanno reazioni locali nel luogo dell'iniezione, e nemmeno reazioni generali, se si eccettua, un leggero rialzo termico, non sempre presente, che si verifica più facilmente coll'iniezione endovenosa, dovuto, con ogni verosimiglianza all'introduzione d'albumina eterogenea. Da taluni autori, sono stati osservati leggeri movimenti febbrili, durante il periodo d'incubazione, ma noi non potemmo rilevare nulla di particolare, eccezione fatta per gli ultimi giorni, nei quali, alcune pazienti, incominciarono a sentirsi agitate, insonni, tormentate da cefalea, a presentare, specie se il periodo d'incubazione fu lungo, un modico grado di pallore.

Generalmente, un giorno o due dopo i sintomi sopraddetti, comparivano i tipici accessi febbrili, con brivido, temperatura elevata, sudorazione copiosa, accessi soventi già anche preannunziati, dalla comparsa in circolo dei parassiti, e dal potere infettante del sangue, qualora questo venga iniettato ad altri pazienti.

Sul decorso della febbre della malaria iniettata, gli autori tedeschi si sono soffermati a lungo, attribuendole, molte particolarità, che contribuirebbero a separarla nettamente, dalla febbre malarica naturale. Che malgrado l'uso sempre dello stesso ceppo, siano stati osservati, vari modi di decorrere del processo febbrile, su questo non vi è alcun dubbio, ma forsechè la malaria naturale, decorre sempre nel medesimo modo? E poi non ha valore sul decorso febbrile, il numero dei parassiti, il processo di difesa e d'immunizzazione dell'organismo? Che solo, in un minimo numero di casi, l'infezione segua un decorso classicamente terzano, anche noi, come già anche altri autori, abbiamo potuto osservare, ma forsechè anche la malaria terzana naturale decorre sempre classicamente? Il susseguirsi di periodi terzanarii tipici di febbre, a periodi quotidiani, non è forse un fatto, che si verifica anche e con relativa frequenza nella malaria naturale? E che anzi, nel loro mirabile libro sulla malaria, il Bignami e il Marchiafava mettendo in evidenza il tipo di febbre continua nella malaria terzana, si soffermano a lungo su questo tipo di febbre, ed indicano il modo per far ritornare questo, al tipo puro di febbre terzana tipica. (Somministrazione di piccole dosi di chinino).

Nella malaria artificiale, si raggiungono rialzi termici notevoli, che soventi col susseguirsi degli accessi aumentano progressivamente, sino ad un dato limite, fatto però

che non si verifica costantemente, ed a noi pare essere dovuto all'aumento di parassiti nel circolo sanguigno. Questa nostra ipotesi verrebbe confermata da nostre ricerche, che ci avrebbero dimostrato uno stretto rapporto tra curva febbrile e numero di parassiti nel sangue, inquantochè, quando nei preparati a striscio questi, apparivano più numerosi, faceva seguito, e lo si poteva con quasi assoluta certezza annunziare, un accesso febbrile, abbastanza violento, mentrechè se questi erano scarsi, l'accesso febbrile, si manteneva in limiti più modesti. Al susseguirsi dei primi accessi, in generale aumentava la temperatura, ed aumentavano pure i parassiti nel sangue periferico. In seguito, forse per i processi di difesa dell'organismo ridiminuivano i parassiti, e diminuiva pure la temperatura, e quando questi erano ridotti, a piccolissimo numero, l'ammalato pur albergandoli nel suo interno, si mostrava apirettico, ed il sangue prelevato per ulteriori inoculazioni in quest'ultimo periodo, presentava tempi d'incubazione lunghissimi.

Certo che nel decorso e nelle manifestazioni dell'infezione, entrano in gioco molti fattori, poichè altrimenti, non si potrebbe spiegare il differente periodo d'incubazione, le diverse cure febbrili, il diverso periodo degli attacchi, fatti che si verificano pur usando sempre lo stesso ceppo, la stessa quantità di sangue, inoculata sempre colla stessa rapidità, colla stessa tecnica, nello stesso luogo, in pazienti in analoghe condizioni di salute.

Noi pensiamo che la massima importanza, debba essere attribuita, ai processi di difesa e d'immunizzazione, per ciascun individuo diversi, come del resto si verifica, in altre più svariate infezioni.

Come sarebbero infatti spiegabili altrimenti, quei casi, in cui pazienti, che mai erano stati malarici, che da tempo lungo non avevano avuto occasione di prendere chinino, che non ricordavano alcuna malattia recente, che inoculati, presentarono bensì accessi malarici con presenza di parassiti nel sangue, ma che questi scomparvero rapidamente col cessare pure degli accessi febbrili, e che per quante inoculazioni siano state ritentate tutte abbiano dato esito negativo, non solo dal lato clinico ma anche da quello bacteriologico?

Le alte temperature, che si possono raggiungere colla terapia malarica, difficilmente si ottengono con altre cure flogogene (latte, tubercoline, tifovaccini), almeno nelle dosi comunemente adottate. La maggioranza degli accessi si mantiene tra i 39 ed i 40° C (temperatura ascellare), ma negli attacchi ulteriori, quando il parassita ha potuto svilupparsi in maggior numero, non raramente si superano i 40°. Il massimo febbrile che noi abbiamo potuto osservare, è stato di 42°, e durante l'apiressia si ebbero minimi sino a 34,3.

È appunto alle alte temperature, che si ottengono con questa terapia, stato attribuito da taluni autori, il benefico influsso di questa cura sul decorso della paralisi progressiva, inquantochè, la spirochete pallida, sarebbe assai sensibile a queste, che agirebbero, distruggendola od almeno danneggiandola.

Furono il Weichbrodt e lo Jahnel a dimostrare, il primo sugli animali, il secondo sull'uomo, che le spirochete venivano uccise, e la loro presenza non era più dimostrabile negli animali e rispettivamente nei pazienti, nei quali erano state iniettate, qualora questi fossero stati sottoposti ad alte temperature. Lo Jahnel, riportando appunto un caso d'un paralitico, nel quale, circa 14 giorni prima della morte, avvenuta per una pleurite con temperature elevate, erano state iniettate nel cervello delle spirochete, racconta che dopo la morte, nonostante le più minute ricerche bacteriologiche ed istologiche, non riuscì a constatarne la più benchè minima traccia.

Da questo punto di vista, il Kjrle, Stuckgold, Gartner e taluni altri, attribuiscono influenza favorevole alla terapia malarica, anche nelle forme sifilitiche secondarie e terziarie. L'azione però, non deve essere unicamente questa, perchè buoni risultati s'ottengono pure colle tubercoline, e colle altre cure del genere, senza che con queste si riesca ad ottenere un effetto termico notevole.

Nelle pazienti, sulle quali applicammo questo genere di cura, come criterio limite sul numero degli accessi, ci basammo essenzialmente sulle loro condizioni di salute,

sull'intensità degli accessi febbrili, sul numero di questi, mantenendoci tra un minimo di dieci e un massimo di diciotto, numero che in individui robusti osservammo venire tollerato assai bene, senza presentare alcun pericolo.

Un numero superiore ai 20 accessi noi non osservammo nelle nostre pazienti, perchè in genere troncammo l'infezione col chinino, prima di giungere a tal cifra, e poi anche perchè l'infezione dopo 15-18 accessi si andava spegnendo spontaneamente, colla scomparsa contemporanea dei parassiti dal circolo sanguigno.

Dalle nostre osservazioni ci è risultato (pur sperimentando sempre su pazienti di sesso femminile, e quindi di resistenza, se vogliamo inferiore a quelli di sesso maschile) che in genere, dieci accessi anche se violenti e susseguentisi, non sono di alcun pericolo per i pazienti, che in pochi giorni, troncata l'infezione, si riprendono meravigliosamente, egualmente come si verifica in seguito alle altre malattie acute febbrili.

Su una trentina di casi, inoculati sin ora, noi non abbiamo mai avuto a lamentare il più piccolo incidente. Unicamente durante la cura, alcuni pazienti, accusarono senso di abbattimento, languidezza, cefalea, insonnia, anoressia e sete viva. Venivano visitati tre volte al giorno, ed a vari intervalli, in genere tre volte al giorno, venivano praticate le misurazioni termometriche. In quei casi, nei quali per particolari condizioni cardiache già preesistenti, o perchè, qualche leggero disturbo circolatorio si verificò, polso piccolo, frequente, bastò la somministrazione di poche goccie di tintura di strofanto (10) date prima dell'insorgere dell'attacco febbrile, od anche intercorrentemente, per eliminare ogni disturbo, ed ogni pericolo. Inutile a dirsi, durante la cura, non si devono dare mai antipiretici, sia nell'interesse dell'azione terapeutica delle alte temperature, e sia anche, perchè la somministrazione di chinino, anche in minime dosi, verrebbe a troncare rapidamente l'infezione. Lenimmo la cefalea ed il senso anomalo di calore, con vesciche di ghiaccio, applicate sulla nuca. Somministrammo chinino quando credemmo opportuno troncare l'infezione, a cura ultimata, ed il fatto è indicato anche, quando venendo meno le forze per comparsa di disturbi circolatori o di disturbi gastrointestinali, con vomiti e diarree, si manifesti la necessità di liberare i pazienti dalla malattia, ciò che però a noi non è mai occorso. Anemia ed ittero, se non assumono caratteri minacciosi, non controindicano la continuazione della cura e col cessare dell'infezione, in genere rapidamente scompaiono.

Malati che durante il periodo febbrile si presentavano, notevolmente depressi, deperiti, troncata l'infezione, si ripresero rapidamente in modo meraviglioso, si che già dopo circa una settimana di apiressia potevano lasciare il letto, e dedicarsi a qualche piccolo lavoro.

L'apiressia si verificò sempre prontamente, in seguito alla somministrazione di chinino (1 gr. di bisolfato) e si mantenne successivamente durante tutto il periodo di tempo ulteriore, nel quale si continuò detta somministrazione. In un caso solo in cui notammo un rialzo termico, l'esame ci mostrò la presenza d'un fatto pleurico.

Se noi, col nostro ceppo, non abbiamo avuto a lamentare inconveniente alcuno, ciò non toglie che altri autori, con altri ceppi, non abbiano osservato casi di morte. Boening su 30 paralitici, trattati colla malaria e con drenaggio del L. C. R. ebbe tredici morti. Plehn, su tre paralitici inoculati con malaria tropicale, ebbe un morto in coma dopo 5 attacchi. Reese e Peter ebbero il 2.9 % di morte per causa dell'infezione malarica, lo Zalla 2 casi di morte su 3 curati.

Il Kauders, consiglia in pazienti in condizioni precarie di salute, e presentanti accessi febbrili piuttosto violenti, la somministrazione di minime dosi di chinino (0.05, 0.10, 0.20), poichè in questo modo egli ha osservato che si riesce ad indebolire la febbre, ed anche in taluni casi a farla cessare per qualche tempo, senza per questo distruggere il parassita malarico, che dopo alcuni giorni d'apiressia, ritorna a dar segni di vita con nuovi rialzi termici, o spontaneamente, o perchè ne è stata stimolata la comparsa con mezzi artificiali, iniezioni o di nucleinato di sodio, o d'adrenalina, o di stricnina (Quarelli).

Nel frattempo però i pazienti avrebbero avuto agio di riprendersi alquanto, e sopportare così nuovi accessi febbrili.

Dallo studio dei nostri casi, e dal resoconto di altri autori, appare manifesto, come la malaria terzana inoculata rimanga clinicamente sempre eguale, anche dopo numerosi trapianti, da uomo ad uomo. Le manifestazioni cliniche che si osservano però nella malaria naturale differiscono alquanto da quelle della malaria artificiale, inquantochè, quest'ultima, oltre ad avere un decorso molto più mite, una curva febbrile che solo raramente si avvicina a quello della terzana vera, oltrechè determinare solo raramente tumefazioni di milza e di fegato, presenta caratteri bacteriologici particolari, notevolmente differenti da quella naturale, caratteri che ci possono sino ad un certo punto dare la spiegazione della sua benignità e della sua facile guarigione, sotto la cura chininica.

Le manifestazioni cliniche dell'infezione possono decorrere, con attacchi tipici di terzana, sopravvenienti a giorni alternati (terz. simplex), oppure con attacchi quotidiani (terz. duplex), che tali possono mantenersi dal primo insorgere della malattia, sino alla sua cessazione, oppure che possono alternarsi con periodi febbrili classicamente terzani.

Gli autori tedeschi insistono su questa particolarità, attribuendola alle differenti qualità del parassita inoculato artificialmente, rilevando come più frequenti siano tra i loro pazienti così curati i casi di terzana duplex, in confronto di quelli di terzana simplex. Noi, per dire il vero, mentre non riteniamo questa una caratteristica speciale della malaria inoculata, inquantochè il fatto si riproduce anche frequentemente nella malaria naturale, non avemmo nei nostri casi che da osservare ben raramente (3 casi su 20) la forma febbrile quotidiana, la quale, se in qualche caso comparve subito all'inizio, dopo pochi giorni senza somministrazione di chinino, come consigliano il Bignami e il Marchiafava, scomparve dando luogo ad una nuova forma classica di terzana simplex.

La durata dei singoli accessi febbrili, pur mostrando qualche piccola differenza da caso a caso, corrisponde più o meno a quanto si osserva nell'infezione naturale. In taluni casi la durata dell'accesso febbrile può essere assai lungo, da 16 a 24 ore ed anche più, e se questo fatto si verifica ripetutamente e successivamente, essendo molto ridotti i periodi di apiressia, non si riesce più ad osservare il carattere intermittente della febbre. Tutte queste modificazioni della curva febbrile non hanno rapporto alcuno collo sviluppo dei parassiti nel circolo.

Doerr e Kirschner, già da tempo avevano osservato, come la grande maggioranza dei casi, che decorrevano con accessi febbrili irregolari, presentavano nei preparati di sangue i più differenti stadii di sviluppo dei parassiti, specie delle forme ameboidi, e delle forme anulari. Questo polimorfismo, anche noi abbiamo riscontrato nei preparati di sangue delle nostre pazienti, nei più diversi momenti dell'infezione, e cioè accanto a giovani forme amebiche, riscontrammo schizonti, nei più svariati stadii di sviluppo.

Appare evidente che per questo fatto possano aversi tutti i più svariati tipi di febbre, siano essi puri o misti, ed a periodi regolari di febbre possano succedersi periodi irregolari.

Fenomeno che separa nettamente l'infezione malarica naturale da quella artificiale, è il comportamento degli organi interni, particolarmente della milza e del fegato. Questi organi che durante la malaria naturale si presentano ingrossati notevolmente, assai raramente sono palpabili nella malaria artificiale. In pochissimi casi noi potemmo osservare simili tumefazioni, e quando esse si presentarono, anzichè durare lungamente come nella malaria naturale cioè anche dopo la guarigione della malattia, esse, col cessare dell'infezione scomparvero rapidamente. In un solo caso osservammo ingrossamento del fegato. I pazienti non accusarono mai dolori, nè nella regione splenica nè nella regione epatica.

Ricerche parassitologiche, eseguite su numerosi strisci, ci hanno dimostrata una fondamentale differenza tra la malaria terzana naturale e quella artificiale per alterazioni quantitative e qualitative dei parassiti. Infatti, oltre al polimorfismo del grado di sviluppo, cui già abbiamo accennato, rimanemmo meravigliati della grande scarsità di plasmodi, contenenti pochissimo pigmento (fatto che noi mettemmo in relazione colla be-

nignità della malaria inoculata) e della mancanza delle forme sessuate (gameti) del parassita malarico, nei nostri strisci.

Già Döerr e Kirschner avevano accennato alla particolare povertà dei gameti nel sangue della malaria iniettata, ed avevano emessa l'ipotesi che la loro scarsità dipendesse dall'assenza nell'organismo umano, di condizioni favorevoli alla sporulazione sessuale. Altri autori, pure su numerosi casi, non erano riusciti a rilevare presenza alcuna di gameti, e tra questi, il Gerstmann emise l'ipotesi che il parassita malarico, in seguito a successivi trapianti, fosse andato incontro ad una specie di atrofia degenerativa, per cui avesse persa la facoltà di trasformarsi nelle forme sessuate.

Anche la straordinaria sensibilità della malaria artificiale al chinino, cioè, la sua pronta e completa guaribilità, contribuiscono ad allontanarla dalla malaria naturale. Infatti, mentre a tutti è nota la resistenza di quest'ultima alle cure chininiche, resistenza dimostratasi evidente in quest'ultima guerra ove questo medicamento si mostrò talora insufficiente ed incapace a salvaguardare da ulteriori recidive, nella malaria artificiale sono sufficienti frequentemente pochi centg. (30-50) di chinino, dato anche per un sol giorno, per vedere cessare completamente la malattia e scomparire i parassiti dal sangue. Se in qualche caso, alla prima somministrazione del farmaco, si notò ancora, cosa eccezionale, un aumento di temperatura, una seconda somministrazione del medicamento, almeno nel nostro ceppo, determinava la sicura scomparsa della febbre, e la guarigione completa e duratura. Se poi, dopo la somministrazione continuata per alcuni giorni di chinino, si fosse tentato il risveglio dei parassiti coi metodi usati per l'attivazione della malaria latente (iniezioni di nucleinato di sodio, tifovaccini, caseal calcico, adrenalina, stricnina, irradiazioni sulla milza) in qualche caso, si sarebbe bensì riusciti a determinare rialzi termici simili a quelli malarici, ciò che noi potemmo osservare, ma mai potemmo ottenere la ricomparsa dei parassiti nei nostri strisci. Nei nostri casi, non essendoci occorso alcun *exitus*, non fu fatto alcun esame al tavolo anatomico, ma da morti avvenute in altre cliniche, si è potuto constatare come gli organi interni, poco tempo dopo la scomparsa dell'infezione artificiale, si presentano privi di qualsiasi traccia di malattia. La benignità della malaria artificiale si rileva pure dal fatto ch'essa recidiva rarissimamente, e che anzi può essere adottata persino per combattere la stessa malaria naturale in casi gravi e recidivanti. Furono appunto il Weygandt, Mühlens e Kirschbaum ad attuare questa pratica con successo.

Il motivo per cui la malaria artificiale è così sensibile al chinino, non trova ancora una spiegazione soddisfacente. Si può pensare che sia la scarsità dei gameti, od addirittura la loro assenza, che determini la pronta guarigione, essendo nota la grande resistenza delle forme sessuate, all'azione del chinino, ma potrebbe anche darsi che la benefica azione del chinino nella malaria artificiale, debba ricercarsi nella mancanza di assuefazione al medicamento, da parte del parassita inoculato artificialmente, inquantochè in generale i pazienti, sui quali viene applicata questa cura, non hanno preso chinino in forti dosi, almeno recentemente, ed i trapianti che si compiono regolarmente tra paziente e paziente, avvengono sempre, prima che il datore del sangue sia stato sottoposto ad alcuna cura chininica. Si potrebbe anche pensare che il parassita malarico, in seguito a ripetuti trapianti in individui robusti, abbia diminuita la sua virulenza, la sua resistenza, e sia così più facilmente attaccabile dal chinino.

A queste supposizioni si potrebbero sollevare obbiezioni numerose, che se anche solo in parte sono controbattibili, non distruggono il fatto caratteristico dell'estrema facilità di guarigione dell'infezione malarica artificiale, sotto l'azione chininica.

Per interrompere gli attacchi, si usano somministrare piccole dosi di chinino date per via orale, oppure per via ipodermica, quest'ultima applicata in quei casi, in cui i pazienti si rifiutino di prendere il medicamento per via orale. Noi usiamo somministrare per quattro giorni consecutivi, quattro pastiglie di cloridrato di chinino da 0.20 al giorno, e poi per altri quattro due pastiglie al giorno, in totale gr. 4.80 di chinino. Tanto il chinino dato per via orale, quanto quello somministrato per via ipodermica, fu sempre del tipo fabbricato dallo Stato, e nei venti e più casi curati, noi non avemmo mai ad osservare il più piccolo disturbo, ed alla pronta e definitiva cessazione degli accessi,

si accompagnò sempre la rapida scomparsa delle forme parassitarie nel sangue. Nei casi, in cui si rendesse necessaria la pronta interruzione della malattia, si potrebbe adoperare il chinino direttamente per via endovenosa. Il Mühlens consiglia l'iniezione, in questi casi, di 1 gr. di chinino uretano, e poi la continuazione della cura per via orale.

Raccogliere i risultati ottenuti dai vari autori, e giudicare da questi il valore della nuova terapia, è cosa molto ardua, se si tiene conto che i pazienti vennero curati con ceppi malarici i più differenti, con numeri vari di accessi febbrili e ciò che più conta nei più diversi stadi di malattia.

I risultati ottenuti oscillano entro numeri assai vasti: Le percentuali, delle così dette remissioni, vanno da un massimo del 60% (Untersteiner) ad un minimo del 3,6% (Jansen e Hutter), quello dei morti da 1,5% (Gans) al 22% (Jansen e Hutter). Se si tiene presente che le remissioni spontanee della malattia possono aversi da un massimo del 19,7% (Topoff) ad un minimo del 3,50% (Mortiner Rainor) apparirà evidente che esse colla cura malarica si sono fatte notevolmente superiori, e superiori lo siano anche alle remissioni ottenute colle altre cure.(Triparsamide 28-51%, Albert 102 30%, Tubercolina e Bismuto 22 %). Un'eccezione va fatta per la febbre ricorrente, che diede risultati assai buoni, simili a quelli della malaria, Le remissioni andarono con questa cura dal 16% (Boening) al 63% (Konig). I risutatai ottenuti sulle nostre pazienti ci rendono entusiasti di questo genere di cura. Infatti su oltre 20 casi così curati, circa una quindicina presentarono un miglioramento spiccatissimo, diminuzione della disartria, ritorno della memoria. Pazienti che si mostravano confuse, disordinate, sudicie si ordinarono, si mantennero pulite, e tutto questo senza che mai ci sia occorso d'annoverare il minimo incidente. Dall'esame dei risultati nostri, e da quello che già anche altri hanno potuto osservare, appare manifesto, che i migliori risultati si ottengono, quando la terapia viene attuata sui primordi della malattia, benchè anche buoni risultati, siano stati ottenuti da taluno, anche in pazienti in stadio di malattia piuttosto avanzata.

Gli effetti benefici della cura, si osservano su tutti i sintomi principali della malattia, sull'intelligenza, sulla parola, sulla scrittura, sull'occhio. S'arresta l'atrofia della pupilla, si ripristinano i riflessi pupillari, (Hertzig, Modena, De Paoli, Mingazzini), i malati divengono socievoli, inoffensivi, riacquistano la loro attitudine al lavoro. Troncata l'infezione malarica, ha luogo una vera ricostruzione dell'organismo, che si rivela col rapido rifiorire del viso, col migliorare dello stato di nutrizione, coll'aumento della forza e del tono psichico.

Weygandt, Kirschbaum, Kaltenbach notarono, come i migliori risultati si ottengono nelle forme espansive, mentre le forme infantili e giovanili, mostrano miglioramenti scarsi e limitati. Gerstmann ha osservato la comparsa di manifestazioni allucinatorie nei paralitici, ed anche noi in tre pazienti, osservammo la comparsa di turbe psicosensoriali. Esse in genere comparvero verso gli ultimi attacchi febbrili, dopo circa una diecina di accessi. In due pazienti scomparvero subito, troncata l'infezione, mentre in un'altra permangono tuttora (8 mesi), e sono di carattere prevalentemente uditivo.

La comparsa di sindromi mentali, sotto l'azione della cura malarica, è stata da taluni, Wagner, considerata come un segno favorevole, ma noi non crediamo di poter condividere queste idee, almeno sino ad ora.

Circa la prognosi della paralisi, sottoposta alla cura malarica, in base ai nostri risultati ed alle nostre osservazioni, possiamo pensare, che costituisce un favorevole indizio sull'arresto della paralisi, lo sviluppo pronto della malaria accompagnata da temperature elevate. La sua rapida scomparsa spontanea, benchè in un nostro caso in cui il fatto avvenne si siano ottenuti egualmente buoni risultati, deporrebbe per una prognosi meno buona, sull'arresto della malattia. Secondo il Bouman l'assenza dei disturbi pupillari darebbe esito a buone speranze.

Tra le ricerche sistematiche, che eseguimmo sui paralitici, praticammmo su tutti, prima e dopo la cura malarica, la reazione di Wassermann, sia sul siero che sul liquido C. R., ed inoltre su quest'ultimo, la reazione di Pandj, di Weichbrod, del benzoino colloidale, il conteggio dei globuli bianchi, il dosaggio dell'albumina. I risultati particolari

di queste ricerche, che saranno resi noti dal dott. Goria di questo R. Manicomio e al quale mi è grato porgere un ringraziamento per l'aiuto prestatomi, hanno essenzialmente dimostrato l'assenza completa di un parallelismo tra reperti umorali e reperti clinici,

Per questo ci associamo alle idee di Horn, Graf, Gerstmann, Weygandt, Njiro Gjula, Sandor Stief, Sagel, Johs che sostengono, non potersi trarre conclusioni prognostiche dai reperti sierologici, ottenuti sui paralitici malarizzati.

Allo stato attuale, non si può ancora concludere che il miglioramento sierologico (inteso con un indebolimento o colla scomparsa delle varie reazioni del liquor) stia a testimoniare il miglioramento clinico, ed in questo noi siamo contrari a quanti pensano differentemente. L'ultima parola però non è ancora detta, perchè ultimissime ricerche, hanno dimostrato come i reperti sierologici che si osservano subito dopo la cura, si modificano profondamente nel seguito di pochi mesi. Parrebbe da questi studii, (Gerstmann) che le forme paralitiche migliorate colla cura, se anche col cessare di questa, non presentano variazioni alcune all'esame sierologico, queste possono comparire dopo alcuni mesi, se continuano a mantenersi sane, le condizioni dei pazienti, ed invece, in quei pazienti, in cui pur essendo rimaste immutate le condizioni cliniche, si avevano avute modificazioni sierologiche benigne, queste dopo breve lasso di tempo ritornavano alle condizioni precedenti. In una paziente notammo in seguito alla cura, scomparsa di positività della reazione di Wassermann sul siero di sangue.

Non essendosi avuto alcun exitus durante le nostre cure, fra pazienti paralitiche, non possiamo portare alcun contributo anatomo patologico.

Accenneremo semplicemente alle constatazioni che furono fatte da altri autori su paralitici morti durante la cura malarica.

Straussler e Koskina rilevarono una tenuità particolare nelle manifestazioni infiammatorie sia delle meningi che della corteccia, e Weigandt addirittura l'assenza di alterazioni infiammatorie corticali con mancanza assoluta di qualsiasi spirocheta. Numerosi sono gli autori (Jossmann e Steenarts, Bielschoskj, Lewis, Hubbard, Diar) che hanno osservata, nei paralitici curati, una netta diminuzione degli essudati sia meningei sia degli spazi perivasali. Ma non solo è stata rilevata una diminuzione dei processi infiammatori e scarsità se non assenza completa degli spirocheti dal cervello, ma Spielmejer ha notato, come in taluni punti della corteccia, i processi flogistici, possono scomparire senza formazione di fatti distruttivi e cicatriziali.

Tutti i dati anatomo patologici su esposti, collegati ai dati clinici dei paralitici curati colla malaria, ci portano necessariamente ad ammettere che il quadro demenziale non sia sempre l'effetto della degenerazione parenchimatosa, ma che possa rispecchiare una semplice sofferenza, passibile perciò di guarigione, degli elementi nervosi.

La demenza infatti se può rappresentare nel paralitico il quadro terminale della malattia, può però anche comparire sin dall'inizio e questo quando gli elementi cellulari passino rapidamente dal periodo di sofferenza, a quello di degenerazione. Ad avvalorare questo concetto starebbero appunto le remissioni, siano esse spontanee che provocate, che mostrerebbero un arresto del quadro demenziale, o perchè s'è attenuata la virulenza del germe, o perchè questo è stato distrutto, per cui rimangono stazionarii, se addirittura non regrediscono, i fenomeni flogistici meningo vasali. Certo, che se l'azione tossica della spirocheta è andata oltre alla semplice sofferenza cellulare, ed ha prodotto profonde e gravi lesioni degenerative, allora la cura malarica dovrà riuscire inefficace.

I risultati però talora veramente insperati, in casi in cui si presumevano alterazioni degenerative profonde, ci rende dubbiosi sull'esistenza di queste lesioni in questi casi, ed apre il campo a nuovi orizzonti.

Comunque stiano le cose, è certo, che al momento attuale, la terapia malarica tiene il primato nella cura della paralisi progressiva. Se questa viene attuata presto, e con giudizio (ceppi terzani provati, individui in discrete condizioni di salute), mentrechè è priva di pericolo, ci offre le migliori probabilità di un buon successo.

Torino, 10 marzo 1926.

BIBLIOGRAFIA.

AGUGLIA e ABUNDO. Riv. Ital. di Neurop. e Psich., n. 6, 1923.
BASS e BOSTER. Journal of exper. med., 1912.
BOENING. Psych. Neurol. Woch., n. 31-32, 1924.
BOUMAN. Psych. en Neurol. Bladen., n. 5, 1924.
GANS. Neuroterapie, n. 2-4, 1924.
GARTNER. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr., n. 92, 1921.
GERSTMANN. Seuchenbekampfung., n. 1-2, 1924; Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., n. 2, 1924.
GRAF. Zeitschr. f. d. ges Neurol. u. Psych., n. 1-2, 1924.
GURCO e AMBURGER. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr., n. 74, 1913.
HERZIG. Wiener klin. Woch., n. 4, 1924.
HORN. Jahrb. f. Psych. u. Neurol., 1924.
IOHS. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., vol. 4, n. 2, 1924.
JANSEN e HUTTER. Psych. en Neurol. bladen., n. 3-4, 1924.
JOSSMANN e STEENAERTS. Monatschrift f. Psych. und Neurol., vol. 56, n. 4, 1924.
KIRSCHNER e DOERR. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr., n. 92, 1921.
KIRSCHBAUM e KALTEMBACH. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., n. 84, 1923.
KONIG. Zentral. f. d. ges. Neurol. u. Psych., vol. 29, n. 3-4, 1924.
KJRLE. Zentralblatt f. d. ges Neurol. u. Psych., n. 9-10, 192; Wiener Klin. Wochenschr., n. 22, 1917, n. 3, 1924; Archiv f. Dermatol. u. Syphilis., n. 145, 1924.
LEWIS UBBARD DIAR. The Americ. Journ. of Psych., vol. 4, n. 2, 1924.
MINGAZZINI. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., vol. 39, n. 9-10, 1925.
MODENA-DE PAOLI. Policlinico, Sezione pratica, 1924.
MORTINER RAYNOR. Arch. of Neurol. u. Psych., n. 4, 1924.
MUEHLENS e KIRSCHBAUM. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr., n. 94, 1921.
MUEHLENS. Neuroterapie, n. 112, 1923.
NJIRO GYULA e SANDOR STIEF. Orvosi Hetilap., n. 44, 1924.
NONNE. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., n. 94, 1925; Zentralblatt f. d. ges. Neurol. u. Psych., n. 39, 1925.
PLAUT e STETINER. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., n. 53, 1919.
PISANI. Congresso di Trieste, sett. 1925.
PLEHN. Deut. med. Woch., n. 5, 1924.
REESE e PETER. Med. Klinik., n. 12, 1924.
SAGEL. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., n. 4-5, 1923.
SPIELMEJER. Virchow Archiv., n. 3, 1923.
STRAUSSLER e KOSKINAS. Wiener med. Wochenschr., n. 17, 1923.
STUCKGOLD. Inaug. Dissert., 1919, Berlin.
TOPOFF. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., n. 1-2, 1924.
UNTERSTEINER. Wiener klin. Wochenschr., n. 20, 1924.
WEICHBROD. Dtsch. med. Wochenschr., n. 30, 1919; n. 25, 1920; n. 26, 1920; Archiv. f. Psych. u. Nervenk., n. 61, 1920.
WEICHBROD e JAHNEL. Dtsch. med. Wochenschr., n 18, 1919.
WEYGANDT, MUEHLENS e KIRSCHBAUM. Münch. med. Wochenschr., n. 29, 1920.
WEYGANDT. Klin. Woch., n. 47, 1923.
ZALLA. Rinascenza medica, n. 16, 1924.
Disposizioni sanitarie riguardanti la cura della P. G. P. colla malaria. The Britisch Med. Journal, n. 3298, 1921.

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1º Marzo 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

OSPEDALE CIVILE DI IVREA (1).

Meccanismo e significato della secrezione gastrica a digiuno.
(Secrezione da sonda).

Dott. VIRGINIO DEBENEDETTI, medico primario.

I. — *Postulati della teoria secretoria del Pawlow — Spiegazione meccanica della secrezione gastrica a digiuno — Inconciliabilità del concetto di secreto meccanico con i principi della teoria pawlowiana.*

La teoria della secrezione gastrica sulla quale si modella ancora oggi la fisiopatologia gastrica umana è il risultato delle classiche esperienze del Pawlow e dei suoi allievi.

Costruita sui risultati di esperimenti, che, da un punto di vista tecnico, appaiono ancor oggi inattaccabili la dottrina del Pawlow può essere in breve sintesi così formulata:

Esistono due fasi distinte di secrezione gastrica:

1) la psichica dovuta ad eccitazioni corticali che raggiungono lo stomaco per la via del vago: essa è condizionata dall'appetito e da quelle svariate sensazioni, che accompagnando o precedendo l'assunzione del cibo sono in grado di risvegliare il senso dell'appetito;

2) la chimica dovuta alla eccitazione diretta e chimicamente specifica degli alimenti: non ancora ben assodato è il meccanismo di questa ultima

(1) Il materiale clinico del presente lavoro è stato raccolto in gran parte nell'Ospedale di Biella. Al prof. G. SATTA, Primario dell'Ospedale di Biella che mi ha concesso di valermene, esprimo qui la mia sentita riconoscenza.

secrezione (gastrogena di Bickel): incerto è se essa avvenga per un semplice riflesso a punto di partenza pilorico e svolgentesi nell'ambito della innervazione propria dello stomaco o sia sotto il dominio di stimoli ematogeni provenienti dalle sostanze assorbite durante la digestione o dipenda invece dalla elaborazione di un apposito fermento attivante (secretina gastrica di Edkins).

La dottrina del Pawlow conta tra i suoi postulati *l'inammissibilità* di secrezione meccanica: ossia, in opposizione alla vecchia teoria secretoria dello Spallanzani, la quale per altro già ad opera dello Heidenhain aveva subito attenuazioni, Pawlow ed allievi hanno dimostrato che i cibi non agiscono per semplice stimolazione di contatto e che stimoli meccanici anche più intensi (strisciamento con bastoni di vetro, introduzione di sabbia nella cavità gastrica) producono, nel cane operato di piccolo stomaco, semplice secrezione di muco. Occorre ancora rammentare che per la Scuola russa la secrezione vagale si risolve unicamente in secrezione psichica pura (di appetito): questa è di importanza primordiale, il succo di appetito costituendo l'atto introduttivo indispensabile per accendere una utile attività gastrica.

Per altri fisiologi (Ellenberger e Scheunert (1), Magnus (2)) secrezione gastrica può essere provocata anche per riflessi sottocorticali partenti dal cavo orale e seguenti una via probabilmente bulbo-vagale, senza che intervengano dunque processi corticali. Anche recentemente secreto riflesso è stato dimostrato dal Zeliony (cit. da Binet (3)) in cani operati alla Pawlow e preventivamente sottoposti ad estirpazione della corteccia cerebrale.

Infine secondo il Pawlow il succo gastrico, quando può essere prelevato puro, rappresenta una soluzione cloridrica a concentrazione fissa (HCl libero da 0,5 a 0,6 %): e le oscillazioni di acidità sono sempre apparenti, dovute a neutralizzazione per mescolanze più o meno importanti di muco alcalino.

Vero è che gli ultimi esperimenti sull'uomo ammettono la variabilità della concentrazione del succo gastrico nativo od almeno l'esistenza di una « secrezione di diluizione » (Roth-Schulz, Strauss, Katsch e Kalk (4)), ma, come ben nota Vàndorfy (5), nelle prove sull'uomo il succo permane in cavità gastrica alcun tempo, può soggiacere a svariate mescolanze e perdere così le caratteristiche costanti che esso ha nel momento in cui viene segregato.

Queste, molto brevemente riassunte, le linee generali della costruzione del Pawlow: la quale se ha pieno valore per la fisiologia gastrica del cane fornisce, come si è detto, ancora ora le basi delle conoscenze attuali di fisiologia gastrica umana.

Tuttavia sopratutto da parte clinica, la teoria classica della secrezione gastrica è stata oggetto di critiche anche severe, sebbene non tutte legittime almeno dal punto di vista del rigore sperimentale.

Già fin dal 1901 lo Schüle (6) rivolgeva alcune obiezioni agli esperimenti del Pawlow; in seguito la discussione se ed in quali limiti le ricerche e le conclusioni del Fisiologo russo possano valere per l'uomo ha continuato vigorosamente. Il problema può oggi essere ripreso di sana pianta perchè di questi giorni un nuovo fiero colpo è stato portato alla teoria Pawlowiana.

Fu il Bondi (7) ad assodare per primo pochi anni or sono, che introducendo e lasciando per alcun tempo il sondino di Einhorn in stomaci digiuni,

era possibile ottenere in sani e malati, un flusso continuo di succo digestivo. Il Bondi attribuì questa secrezione allo stimolo meccanico esercitato dalla sottile sonda sulle pareti gastriche: egli infatti così si esprime: «la sottile sonda giacendo lungo le pareti dello stomaco e restandovi alcun tempo a contatto agisce come stimolo meccanico». In seguito accertata da una schiera di AA. l'esistenza di secrezione a digiuno la spiegazione meccanica data dal Bondi è stata quasi universalmente accettata.

Per non citare che alcuni degli AA., che in progresso di tempo hanno contribuito ad accreditare nuovamente la dottrina della secrezione meccanica, farò i nomi di Leist-Weltmann (8), di Scimone (9), di Ponticaccia (10), di Chiabrera (11), di Diehl (12), il quale pure affacciando qualche limitazione ci parla di «mechanische Reizsekret», ecc., e infine di Girardi il quale ha larghissima esperienza di sondaggio dello stomaco a digiuno. Questi ha parlato nei suoi primi lavori (13) di secreto meccanico-riflesso, ma si è pronunciato in seguito per l'origine esclusivamente meccanica della secrezione a digiuno (14).

Altri come Galewski (15) ed affatto recentemente Isaac Krieger (16) hanno riferito il secreto a digiuno almeno in parte a stimolazione d'origine psico-riflessa: soltanto Hirschberg e Ganskau (17) in un lavoro accurato che avrò occasione di analizzare si sono opposti alla concezione dominante ed hanno tentato di arrivare alla dimostrazione che la secrezione da sondino è sotto il dominio del vago. Più recentemente anche Vàndorfy (5) si pronuncia per l'origine psico-riflessa della secrezione a digiuno.

* * *

Il problema che io mi sono imposto di delucidare ha dunque un interesse teorico grandissimo anche se la sua portata pratica non appaia a prima vista evidente: noterò solo che non si può cozzare in pieno contro la teoria del Pawlow, non se ne può distruggere uno dei caposaldi senza scuotere e rendere suscettibile di verifica l'intiera dottrina; e che d'altra parte qualsiasi capitolo di patologia diventa passibile di revisione quando mutino i postulati fisiologici che costituiscono i punti di repere immutabili ed accertati e la misura sulla quale vanno valutate le ricerche e le osservazioni cliniche.

Riconoscere dunque la reale origine di questo fenomeno della secrezione a digiuno è importante: la questione, vista nei suoi veri termini, non è poi soltanto di parole: non si tratta cioè di discutere sul vocabolo *meccanico,* che, alquanto impropriamente, ma a solo scopo di generica designazione potrebbe essere attribuito alla secrezione a digiuno per il fatto che essa si manifesta per la introduzione e la permanenza di una sonda (dietro manovre cioè meccaniche), anche se il meccanismo secondo cui tale secrezione avviene è di tutt'altra specie: ma discutere a fondo l'origine vera della secrezione a digiuno, la quale, lo si è visto, è attualmente e dalla maggioranza degli AA. ritenuta specificamente di ordine meccanico, dovuta cioè al contatto della sonda colla mucosa gastrica.

E questa premessa che può parere inutile si dimostrerà giustificata quando si sia posto mente alle seguenti circostanze:

1) Se si ammette che il tenue od almeno ben modesto stimolo meccanico devoluto al contatto di un'oliva di piccole dimensioni e del peso di pochi grammi possa eccitare una secrezione così importante quale si vedrà essere la secrezione a digiuno, vi è luogo a domandarsi se la secrezione digestiva non debba essere completamente spiegata dall'esteso, cospicuo stimolo di contatto rappresentato dalla massa degli alimenti.

2) E poichè un lieve contatto è stimolo non solo adeguato ma anche ordinario di secrezione — l'enorme maggioranza degli stomaci che rispondono a colazioni di prova secernono succo attivo con il sondaggio a vuoto — quale posto riserveremo alla secrezione psichica? Per certo la parte primordiale assegnata dalla dottrina fisiologica classica alle eccitazioni psichiche (riflesse) appare ben ridotta, quasi trascurabile.

Del resto la questione della secrezione a digiuno ha così intimi rapporti con l'argomento generale della esplorazione gastrica con sondaggio permanente — argomento in pieno favore e circondato da grande fervore di ricerche e di lavori — che anche sotto questo aspetto lo studio dell'indole della secrezione a digiuno può fornire materia ad un esame minuto e corredato.

II. — *Secrezione psichica e psico-riflessa nella esperimentazione umana.*

Prima di inoltrare nel vivo della questione non sarà però inutile ricercare brevemente quali siano state le fortune, avverse e buone, della teoria di Pawlow nel giudizio di quei clinici che si sono applicati a verificarne il valore sull'uomo.

Questo sguardo bibliografico, che contemplerà solo alcuni dei lavori più importanti mi pare indispensabile sia per chiarire la discussione che potrà farsi a proposito della secrezione a digiuno, sia per documentare la disparità delle opinioni dei patologi sull'argomento della secrezione gastrica, disparità che è talora sostanziale ma spiegata in larga parte dalle condizioni di tecnica svariate, sempre più o meno lontane da quelle rigidissime seguite dal Pawlow, con le quali furono condotte le ricerche sull'uomo.

*
* *

Troller (18) esperimenta con la sonda di Kussmaul e ricerca i rapporti tra stimolazioni orali e secrezione gastrica già intravisti dal Richet fin dal 1878. l'A. divide le sostanze in: eccitanti chimico-fisici direttamente stimolanti (es. corteccia di limone) ed eccitanti fisiologici (alimenti).

Tutte provocano secrezione gastrica: anche la masticazione di sostanze indifferenti produce una debole secrezione.

Schreuer e Riegel (19), Schüle (6) che pure lavorano con sonda ascrivono alle sensazioni gustativo-olfattive ed all'atto di masticazione maggior importanza che al fattore psichico (di appetito). Talune delle esperienze sopratutto dello Schüle prestano però facile fianco alla critica. Così allo Schüle si può obiettare che far masticare gomma ingiungendo al paziente di masticare diligentemente *come se si trattasse di vivande gradevoli ed appetitose,* significa suscitare almeno in certe persone elementi psichici di suggestione.

Hornborg (20) osservò un bimbo di cinque anni gastrostomizzato. La presentazione di alimenti, la masticazione di sostanze indifferenti non provocano secrezione. Questa è accesa da vivande sapide e gradite.

Umber (21) nota che soltanto gastrostomizzati in buone condizioni generali si prestano al controllo in campo umano della teoria di Pawlow. Esperimenta su un adulto ed ottiene secrezione con pasto fittizio e semplice presentazione, secrezione riflessa facendo lavare la bocca con alcool, nessuna secrezione per masticazione di gomma.

Sommerfeld (22) in una bimba 10enne con doppia fistola gastrica ed esofagea trova che la secrezione inizia poco dopo la somministrazione del pasto fittizio. Inefficace è la masticazione di sostanze indifferenti.

Bickel (23) lavora su una adulta 23enne operata di doppia fistola e conferma gran parte della dottrina Pawlowiana.

In particolare: l'esistenza di secrezione psichica nell'uomo con una latenza, come nel cane, da 4 a 5 m'. Come nell'animale la produzione del succo perdura molto oltre la durata della stimolazione: il succo ha un tasso di acidità costante (da 0,4 a 0,5 %). Secondo Bickel la secrezione dovuta al pasto fittizio risulterebbe da un doppio meccanismo e cioè:

a) riflessi corti sottocorticali a punto di partenza sensoriale (eccitazioni periferiche del gusto e dell'olfatto);

b) riflessi corticali da stimolazioni varie — si può trattare anche di semplici processi psichici associativi — nei quali interviene il senso dell'appetito.

Nell'importante lavoro di H. Kaznelson (24) i risultati del Bickel sono più ampiamente riferiti e meglio documentati. Là Kaznelson si serve della stessa paziente esaminata dal Bickel: come questi trova che l'atto meccanico di masticazione non pone in attività la mucosa gastrica, però le più svariate eccitazioni gustative e tra queste anche alcune nettamente sgradevoli (asa fetida, chinino) aumentano una secrezione già in atto.

Cade e Latarjet (25) pervengono in una ragazza affetta da ernia epigastrica alla realizzazione di un piccolo stomaco alla Pawlow: la rispondenza tra i risultati nell'uomo e nell'animale sarebbe, in tali condizioni sperimentali, perfetta.

H. Bogen (26) riproduce in un bambino di 3 anni e mezzo gastrostomizzato per stenosi esofagea i riflessi condizionati attuati sull'animale dal Boldireff (27), Pimenoff (28) etc. Associando la presentazione e la consumazione di un pasto fittizio al suono di una tromba riesce con il solo stimolo acustico a far secernere la mucosa gastrica del piccolo soggetto.

Nel 1921 Friedrich (29) riprende in un ampio minuzioso lavoro l'esame della secrezione riflessa da masticazione e salivazione. In esperienze praticate con la sonda su soggetti sani e malati trova in generale aumento di acidità dietro masticazione; anche la masticazione di gomma produce secrezione nel 78 % dei sani. Appoggiandosi ad opinioni espresse da Maybaum, Ziegler, Babkin, Conheim, Krehl, l'A. conclude che sia la masticazione sia l'eccitazione prodotta sulle ghiandole salivari costituiscono stimoli secretori.

Quasi contemporaneamente Heyer (30-31) propone un nuovo metodo di indagine per lo studio della secrezione gastrica.

Rilevato che le artificiose procedure adottate dagli AA. precedenti (masticazione senza deglutizione etc.) tolgono valore probativo alle esperienze con sonda, e che d'altra parte la gastrostomia e la nutrizione per fistola gastrica provocano, con l'esclusione di certi atti (masticazione e deglutizione), un attutirsi dei processi psichici che sono a quelli associativamente legati, agisce su pazienti ipnotizzati.

Suggerisce durante il sonno ipnotico un pasto fittizio ed ottiene secrezione specifica e tipica per ciascuna vivanda *suggerita*.

Infine Bauer e Schur (32) dimostrano che gli aumenti secretori per masticazione meccanica constatati dal Troller sono da riferire all'atto della reintroduzione della sonda nello stomaco vuoto a digiuno. Aumenti di acidità Bauer e Schur ottengono quasi sempre ad una seconda introduzione di sonda anche se questa non è stata preceduta da masticazione meccanica.

In una paziente di 26 a. con fistola gastrica soltanto la masticazione di vivande appetitose ed accette provoca flusso di succo digestivo.

Delle seguenti tre possibilità che possono essere invocate per spiegare il meccanismo della secrezione gastrica indiretta; e cioè:

a) semplice riflesso a punto di partenza orale (per stimolo da masticazione e da eccitazioni fisico-chimiche del cavo orale);

b) riflesso associativo per processi psichici suscitati dalla masticazione ed insalivazione degli alimenti;

c) eccitazione primitiva corticale proveniente dal senso di appetito.

Bauer e Schur ammettono soltanto l'ultima pronunciandosi così categoricamente per l'intervento necessario e costante nella secrezione indiretta dei meccanismi psicocerebrali che presiedono al senso di appetito.

* * *

Da questi brevi cenni che riassumono però parte cospicua del copioso lavoro sperimentale degli ultimi anni risultano evidenti alcune divergenze nel modo di concepire la secrezione gastrica nell'uomo.

Vi è chi, come Riegel, Troller, Schüle, Friedrich ammette l'ampio intervento di fattori riflessi di secrezione, chi, come Umber, Bickel, Kaznelson pur non negando i momenti riflessi dà maggiore rilievo a quelli psichici e chi infine, come Bogen, Heyer, Bauer e Schur adotta una concezione rigidamente ortodossa (nel senso del Pawlow) ed attribuisce l'intiera secrezione indiretta allo stimolo corticale di appetito.

Non è possibile qui svolgere e neanche riandare la complessa questione che riguarda l'esclusività o meno dell'appetito come stimolo vagale della secrezione gastrica umana: per la obiettività della discussione dovrebbero infatti essere riportati per esteso i risultati particolari della gran parte degli AA. testè citati: ciò che non è nelle linee e nelle possibilità di questo lavoro.

Ad ogni modo si tengano presenti i seguenti dati: la esistenza di una secrezione puramente riflessa (extra corticale) è stata dimostrata nell'animale, come già rammentai, da fisiologi autorevoli (Magnus (2)).

È d'altra parte indubitato che le prove condotte a mezzo di sonda in

campo umano e dalle quali risulta una preponderanza dei fattori riflessi di secrezione su quelli psichici, non offrono tutte il necessario rigore sperimentale. Già le obiezioni di Bauer e Schur contro le esperienze del Troller hanno l'importanza di una critica definitiva. Il metodo del sondaggio non sembra il più adatto per dissociare i diversi meccanismi di produzione del succo gastrico e valutarne la importanza ed i reciproci rapporti. Infine è da rammentare che le esperienze negative da masticazione e da stimolazioni orali su gastrostomizzati sono bilanciate da alcuni risultati positivi: mentre la gastrostomia e la nutrizione artificiale, agendo alla lunga in senso deleterio sulla mucosa gastrica, la rendono insensibile a stimolazioni di lieve intensità — quali è supponibile siano le eccitazioni riflesse —, deprimono od anche sopprimono l'elasticità e la prontezza dei meccanismi nervosi riflettori.

Insomma io penso, che la originaria opinione del Pawlow di secrezione psichica pura, andatasi col tempo modificando nel concetto più largo di secrezione psico-riflessa, abbia ricevuto complessivamente una buona conferma in campo umano.

In particolare: è affermata nell'uomo la esistenza e la validità di stimoli psichici quali fattori ordinari di secrezione. La secrezione psichica ha nell'uomo un andamento simile a quello che si osserva nel cane.

Quale tipico secreto psichico può essere assunto quello da alimentazione fittizia in gastrostomizzati: belli esempi di secrezione psichica pura nell'uomo sono forniti dalle esperienze della Kaznelson. Da una di queste (24) si rileva che la secrezione inizia 5 m' dopo l'inizio del pasto (di carne e legumi) e raggiunge il suo massimo quantitativo verso i 15 m': l'acidità è in media di 115° e si conserva a tale altezza per tutta la durata di secrezione. Il ciclo secretorio si protrae per 1 h e 25 m' con una quantità di secreto di 37,4 cm. Coesiste accanto alla psichica una secrezione riflessa da stimolazioni svariate di pertinenza orale (salivazione, stimolazioni sapide o non sapide della mucosa orale, forse anche masticazione, ecc.): ma è presumibile che nell'uomo la secrezione psichica superi l'importanza della secrezione riflessa; i riflessi tendono ad essere sempre più elevati, più corticali e perciò nell'uomo la secrezione gastrica è più influenzata che nel cane da sensazioni e sentimenti, direi, estetici e l'appetito, (in senso più vasto i moventi psichici), debbono avere maggiore influenza sulla funzione gastrica.

Non è documentata da alcuni degli AA. fin qui citati la esistenza di secrezione meccanica: e lo Schüle (6) che ha volto attenzione speciale a questo argomento e che, come si è accennato, è uno dei più accesi critici del Pawlow, nega, in base a risultati personali, qualsiasi influenza secretoria alle stimolazioni di contatto.

III. — *Tecnica del sondaggio prolungato dello stomaco a digiuno.*

Le ricerche che riferirò e che sono volte al quesito particolare propostomi formano parte di esperienze più vaste, non ancora conchiuse, involgenti un materiale di circa 200 pazienti ed intraprese allo scopo di valutare l'importanza diagnostica dell'estrazione frazionata.

La tecnica di cui mi sono servito è quella descritta più volte ed estesamente dal Girardi: rimandando per più minuti particolari ai lavori di questo A. (13-14) dirò solo che fu da me usata l'oliva di Einhorn modificata secondo il Girardi ed armata su tubetto di gomma a pareti consistenti, lungo 50 cm., con raccordo di vetro all'estremità orale. La sonda è stata introdotta nei soggetti digiuni da 12-14 ore cercando di limitare, per quanto possibile, movimenti di deglutizione ed evitare sforzi di vomito. Allorchè la sonda era in posto ed il raccordo di vetro tra le arcate dentarie del paziente, aspiravo con una comune siringa di vetro il contenuto dello stomaco a digiuno: le aspirazioni successive venivano fatte di 15 in 15 m' ed ogni volta seguivo le precauzioni indicate dal Girardi — sopratutto ripetizione delle aspirazioni nelle diverse giaciture: paziente prono, supino, seduto, disteso sul fianco d. e s. — alfine di svuotare in modo quanto più perfetto possibile la cavità gastrica.

La durata del sondaggio fu in genere dai 90 ai 120 m': per molti soggetti anche più protratta.

Sulle quantità estratte, esattamente misurate, titolavo l'HCl e l'AT in gradi secondo il metodo del Töpfer. Con i valori di acidità e quantità riportati sulle ascisse e quelli del tempo segnati sulle ordinate ho costruito, nel modo solito, curve di acidità, rispettivamente di quantità.

Nelle ricerche in cui uno stesso soggetto era nella stessa seduta od in successive sedute sottoposto a ripetuti sondaggi, cercai di ottenere condizioni ambientali rigorosamente costanti.

I miei risultati generali sul sondaggio a dimora dello stomaco a digiuno collimano con quelli riportati da una schiera di AA. In una percentuale dell'89 % (vicinissima perciò a quella del Girardi: 90 %) sono riuscito a raccogliere da stomaci che rispondono allo stimolo digestivo delle colazioni di prova, quantità variabili, spessissimo notevoli di succo gastrico cloropeptico.

La durata di secrezione è varia e, come già al Chiabrera (11), è parsa a me anche in sani generalmente più lunga di quella trovata dal Girardi: corrispondentemente le quantità di secreto, che superano in soggetti sani frequentemente la cifra di 100 cmc., sono più cospicue di quelle che il Girardi (14) riferisce.

Queste divergenze sono però leggere e possono essere addebitate sia a piccole diversità di tecnica — per quanto, come dissi, io abbia cercato di seguire fedelmente quella indicata dal Girardi — sia a peculiarità di scelta e provenienza del materiale clinico.

IV. — *Stimoli riflessi di secrezione provenienti dall'atto di introduzione del sondino — Esperienze di sondaggio a vuoto intermittente.*

Senza pregiudicare in un senso o nell'altro la soluzione della questione che mi occupa è lecito anzi tutto chiedersi se la affermata esistenza di secrezione meccanica sia stata dimostrata con il necessario rigore sperimentale da quegli AA. che si sono pronunciati per l'origine tattile della secrezione a digiuno.

Già ad una esteriore considerazione il sondaggio a dimora appare un atto

ben più complicato di quelle *pure stimolazioni di contatto* che il Pawlow operava nelle sue ricerche e che, come è noto, si sono rivelate nel cane insufficienti a provocare secrezione.

La spiegazione meccanica della secrezione a digiuno può logicamente valere solo se si dimostri preventivamente che le circostanze che accompagnano atto di introduzione e soggiorno della sonda nello stomaco non sono tali dall'indurre riflessi secretori. Ma se si esaminano con un po' di attenzione le condizioni che accompagnano il sondaggio si rivelano invece fatti che alludono ad un influsso secretorio notevole dell'atto di introduzione della sonda.

L'applicazione del sondino è accompagnata da atti di deglutizione, spesso da conati di vomito, sempre da intensa salivazione. L'oliva spinta dall'operatore fin nella faringe procede poi per atti di deglutizione durante i quali un po' di saliva giunge nello stomaco: insomma, a differenza della sonda di Kussmaul, la introduzione del sondino è fatta attivamente dal paziente stesso; essa è incomparabilmente più lenta, spesso abbastanza malagevole, in qualche caso penosa.

Si è visto che l'ingestione di saliva, l'eccitazione anche non sapida della mucosa orale (ciò risulta sopratutto dalle citate ricerche di Friedrich (29)) rappresentano stimoli di secrezione. Riegel (33), Pick (34), Rosenbach (35) ed alcuni altri attribuiscono il secreto riscontrato negli stomaci sani, sondati a digiuno, in buona parte ad eccitazioni riflesse legate alla introduzione della sonda di Kussmaul.

Bauer e Schur (32) in 17 soggetti introducendo per due volte a digiuno la sonda di Kussmaul segnalano alla seconda introduzione quasi sempre un più elevato tasso di acidità.

È facile desumere che le eccitazioni riflesse debbano essere più ragguardevoli nel sondaggio con sonda duodenale ove l'atto di introduzione è più lungo più facilmente accompagnato da deglutizione salivare, movimenti esofagei, ecc. Infatti Schwarz e Seldina (36) dimostrano su sei pazienti che il sondino molle secondo Einhorn eccita maggiormente la secrezione che il sondino armato, reso cioè rigido con un mandrino secondo la tecnica preconizzata dallo Jutte. Quanto a salivazione lo stesso Girardi (14) con altri AA. accenna a correlazione tra intensità della salivazione e quantità di secrezione a digiuno.

È mia impressione che si sia troppo trascurato l'influsso di questi impulsi secretori che sono legati alla deglutizione del sondino; a parte l'intervento di fattori psichici, sui quali mi tratterrò in seguito, sta il fatto che lo stesso atto di introduzione del sondino fornisce una somma di stimolazioni riflesse più complesse e quantitativamente più energiche di quelle dovute ad esempio alla rapida introduzione della sonda rigida del Kussmaul.

Invero questo punto della questione è passato sotto silenzio da buona parte di coloro che si sono occupati dell'argomento. E ciò è strano quando si ponga mente — come si dirà più ampiamente appresso — che la secrezione a digiuno raggiunge il suo massimo non molto dopo la deglutizione della sonda, comincia pochi minuti dopo che l'oliva è nello stomaco, si indebolisce ed esaurisce abbastanza presto; sicchè il pensiero che l'impulso secretorio sia

legato più alle circostanze che accompagnano l'inizio del sondaggio che al prolungato contatto dell'oliva con la mucosa gastrica trova riscontro in particolarità comuni, si può dire, ad ogni curva di secrezione a digiuno. Non si comprende, per non citare che un fatto, come la secrezione meccanica debba essere in principio abbondante tumultuosa per ridursi rapidamente a pochi cmc. mentre la intensità e qualità dello stimolo meccanico permangono immutate.

Che la mucasa gastrica come è stato da qualcuno affermato si abitui allo stimolo tattile non mi sembra argomento convincente.

***

Ciò malgrado l'ipotesi che il succo a digiuno (almeno quello secreto a 30 e più minuti dopo l'introduzione della sonda) sia il prodotto del contatto dell'oliva può rivestire apparenze di verosimiglianza: ma ed ecco ancora una circostanza sfuggita a molti AA. il contatto dell'oliva è veramente *indispensabile* per la continuazione del ciclo secretorio a digiuno?

Da mie esperienze parrebbe di no.

Per porre in chiaro l'eventuale azione di contatto dell'oliva mi sono valso di un semplice artificio: se il secreto a digiuno è veramente il prodotto del prolungato soggiorno della sonda a contatto della mucosa gastrica si dovrebbe assistere ritirando la sonda dalla cavità gastrica, ciò che rappresenta l'abolizione di stimolazione tattile, ad una evidente diminuzione o ad un cessare della secrezione a digiuno. Ho dunque proceduto a questo modo: in alcuni soggetti digiuni introducevo il sondino e svuotavo il più celermente possibile lo stomaco: subito estraevo la sonda completamente oppure di tanto fino a che l'oliva venisse a giacere al disopra del cardias (controllo radioscopico). Esclusa così ogni possibilità di contatto della sonda con la mucosa gastrica reintroducevo dopo 30 m' l'oliva in cavità gastrica e ne evacuavo il contenuto.

Queste prove furono ripetute in moltissimi pazienti nei quali era stato eseguito preventivamente a scopo di confronto e con le modalità solite il sondaggio a dimora.

Nella annessa tabella sono riportati alcuni esempi di queste ricerche; e precisamente nella colonna sinistra sono consegnati i dati del sondaggio permanente, nella destra quelli del sondaggio intermittente.

Tabella.

CASO 1. — Neg. G.

Sondaggio a dimora:

Digiuno	cmc. 12	HCl	28	AT	38
15 m'	»	5	»	42	»	50
30 »	»	16	»	37	»	45
45 »	»	14	»	42	»	52
60 »	»	15	»	55	»	65
75 »	»	15	»	70	»	80
90 »	»	2 Congo +++				

a)						
A digiuno	cmc.	15	HCl	0	AT	10
30 m' sonda in esofago	»	30	»	30	»	42
b)						
A digiuno	»	49	»	55	»	73
reintroduzione dopo 30 m'	»	21	»	55	»	65
c)						
A digiuno	»	39	»	30	»	50
reintroduzione dopo 30 m'	»	30	»	63	»	75
reintroduzione dopo 60 m'	»	39	»	60	»	70

CASO 2. — Col. Ang.

Sondaggio a dimora:

Digiuno	cmc	13	HCl 26	AT 43
15 m′	»	5	» 5	» 22
30 »	»	9	» —	» 8
45 »	»	4	» —	» —
60 »	»	—	» —	» —
75 »	»	21	» 26	» 40

a)

A digiuno	cmc. 55	HCl 20	AT 32
15 m′ sonda a dimora	» 7	» 4	» 16
reintroduzione dopo 30 m′	» 20	» 24	» 41
15 m′ di sond. a dimora	» 5,5	» 8	» 11
reintroduzione dopo 60 m′	» 5	» —	» 8
15 m′ di sond. a dimora	» 8	» 16	» 24

b)

A digiuno	» 42	» 16	» 37
15 m′ di sond. a dimora	» 14	» 20	» 37
reintroduzione dopo 30 m′	» 22	» 16	» 34
15′ m. di sond. a dimora	» 7	» 18	» 34
reintroduzione dopo 60 m′	» 4	» 14	» 26
15 m′ di sond. a dimora	» 4	» 12	» 22

CASO 3. — Bert. A.

Sondaggio a dimora:

Digiuno	cmc.	150	HCl 45	AT 54
15 m′	»	70	» 58	» 68
30 »	»	54	» 52	» 72
45 »	»	10	» 63	» 76
60 »	»	8	» 40	» 60
75 »	»	13	» 35	» 53
90 »	»	6	» 25	» 40
105 »	»	7	» 10	» 38
120 »	»	10	» —	» 28
135 »	»	4	» —	» 28
150 »	stomaco vuoto			

a)

A digiuno	cmc. 160	HCl 50	AT 62
30 m′ sonda in esofago	» 75	» 45	» 65

b)

A digiuno	» 70	» 45	» 61
45 m′ sonda in esofago	» 70	» 45	» 55

c)

A digiuno	» 81	» 35	» 55
30 m′ sonda in esofago	» 39	» 25	» 40

d)

A digiuno	» 108	» 40	» 50
reintroduzione dopo 30 m′	» 38	» 26	» 35

e)

A digiuno	» 68	» 15	» 48
reintroduzione dopo 30 m′	» 65	» 35	» 50
reintroduzione dopo 60 m′	» 68	» 40	» 54

CASO 4. — Arc. Ag.

Sondaggio a dimora:

Digiuno	cmc.	1	anacido	
15 m′	»	19	HCl 9	AT 36
30 »	»	2	Congo ++	
45 »	»	1	» +	
60 »	»	2	» +	
90 »	»	3	HCl 10	AT 36

A digiuno	cmc. 2	HCl 20	AT 38
reintroduzione dopo 15 m′	» 22	» 20	» 41
reintroduzione dopo 30 m′	» 1	» 10	» 20

Questi risultati insegnano che le quantità di secreto ottenute con i due procedimenti si equivalgono: ad es.: nel caso 1 il sondaggio permanente dà in 30 m' cmc. 21 ed in 60 m' cmc. 50 di succo cloropeptico, il sondaggio intermittente rispettivamente cmc. 30, 21, 30; e cmc. 69. Anche l'acidità è presso a poco la stessa.

Si può concludere perciò che la secrezione a digiuno avviene indipendentemente dalla stimolazione tattile della oliva (e del tubicino): lo stomaco digiuno secerne sia quando l'oliva è a contatto della mucosa, sia quando essa è al disopra del cardias od anche fuori esofago.

Il caso II dimostra infine senza bisogno di ulteriori commenti, che successive introduzioni della sonda intensificano ogni volta la neoproduzione di succo gastrico. E ciò fornisce un ottimo appoggio alle argomentazioni fin qui svolte sulla importanza di quelle stimolazioni riflesse che appaiono indissolubilmente legate all'atto di introduzione del sondino.

V. — *Sondaggio a dimora e riflusso duodenale.*

Un secondo punto importante della secrezione a digiuno è offerto dalle connessioni che questa ha con il riflusso biliare.

Accade che alcune porzioni di succo gastrico estratte durante il sondaggio a vuoto siano tinte dal giallo al verdastro; tolti pochi casi in cui il colore è dovuto alla esistenza nella cavità gastrica di cromogeni batterici — reperto questo che riguarda esclusivamente il liquido di prima estrazione — nella stragrande maggioranza dei campioni di succo gastrico la tinta gialla è spiegata da mescolanza di bile.

Il riflusso biliare avviene secondo Scimone (9) nel 66 % dei sondaggi a digiuno: per una durata di sondaggio di 45 m' Girardi (14) riferisce una percentuale del 45 %.

Su 200 sondaggi ho trovato bile nel 51 % dei casi ma tale cifra cresce per una durata di sondaggio di oltre 100 m' fino ad avvicinarsi alla percentuale del 61 % che è quella consegnata da Jukio Nakao (37).

Girardi ammette che il riflusso di bile possa influire sul decorso della secrezione a digiuno.

Galewski pubblica alcune curve (a p. 2516 della *Klin. Woch.*, 1922 (15)) dalle quali risulta ben chiaramente che il riflusso duodenale provoca aumento di secreto a digiuno.

Già Sokolow (cit da Jarno e Vàndorfy) e Jarno e Vàndorfy (38) avevano attribuito al secreto bilo-pancreatico proprietà eccitanti sulla secrezione gastrica.

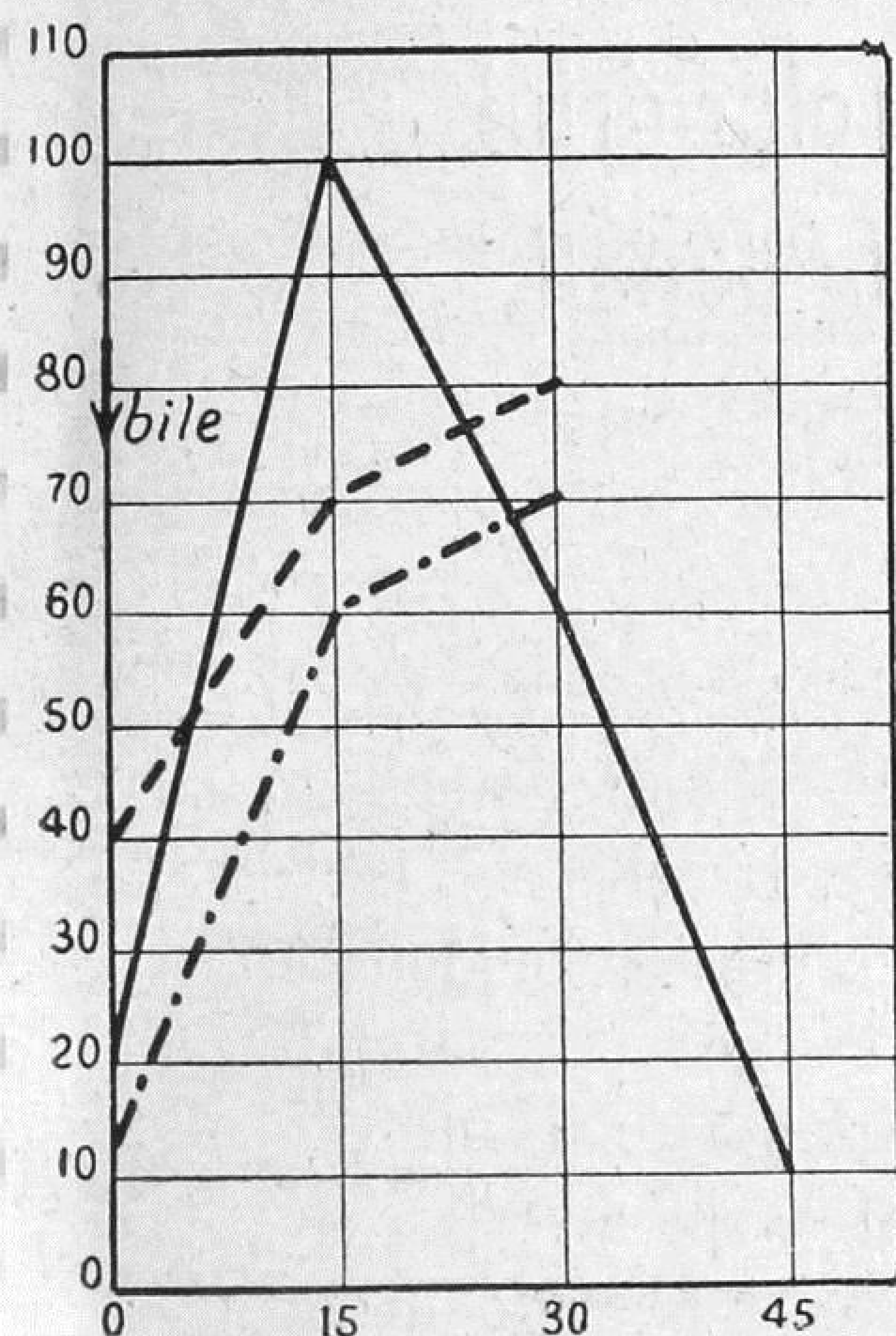
È dunque legittimo domandarsi se il riflusso biliare entri per qualche cosa *nella genesi stessa* del secreto a digiuno. Le mie ricerche mi hanno convinto che il riflusso biliare è un fattore cospicuo di secrezione. Aumenti quantitativi di secreto si verificano regolarmente dopo il riflusso biliare.

Talora una corta ma profusa secrezione gastrica è preceduta da rigurgito intestinale (curva n. 1 (*)). Talora una curva monociclica a rapida ascesa e discesa si prolunga per circa tre ore sotto rinnovati impulsi determinati da altrettanti riflussi biliari (curva n. 2). Infine altre volte lo stomaco resta inattivo per parecchi minuti fino a che un riflusso duodenale *apra,* per così dire, il ciclo secretorio (curva n. 3).

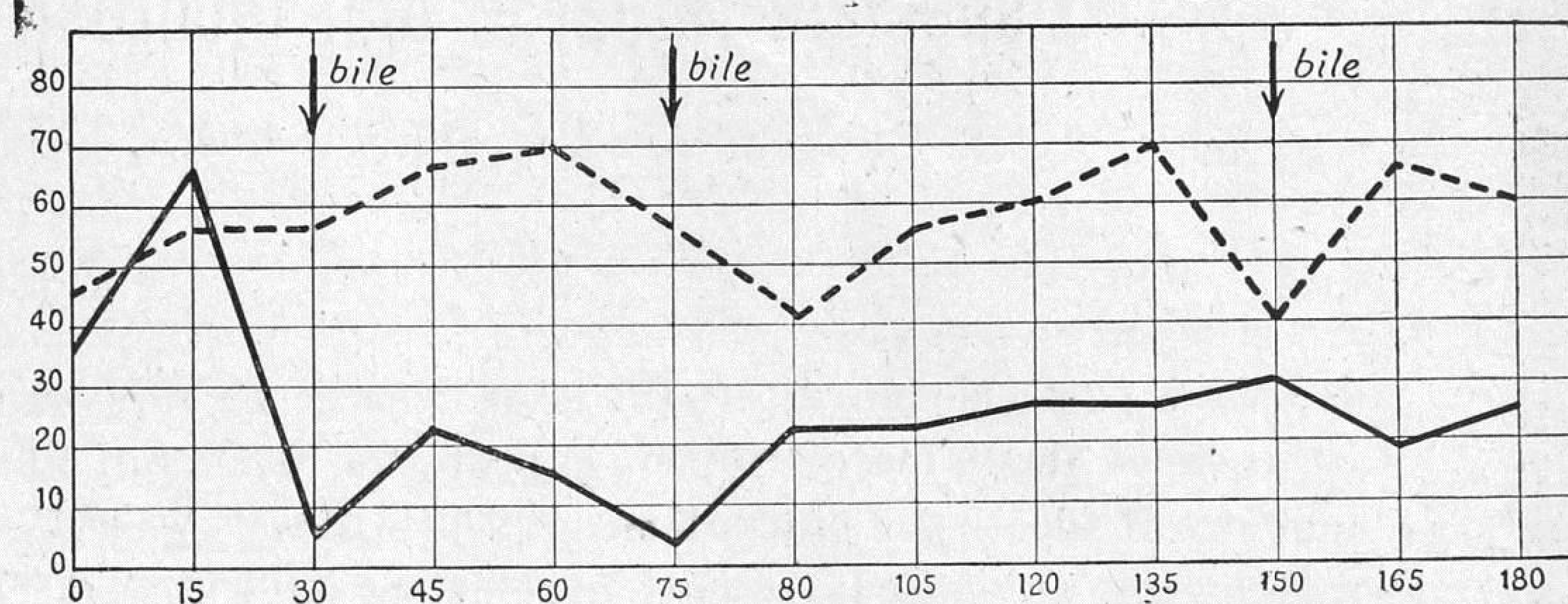
Senonchè sia nelle mie esperienze sia in quelle del Girardi, Scimone, Galewski il rigurgito duodenale è stato apprezzato semplicemente in base alla

(*) ——— = quantità
—·—·— = HCl
- - - - - - =+ AT

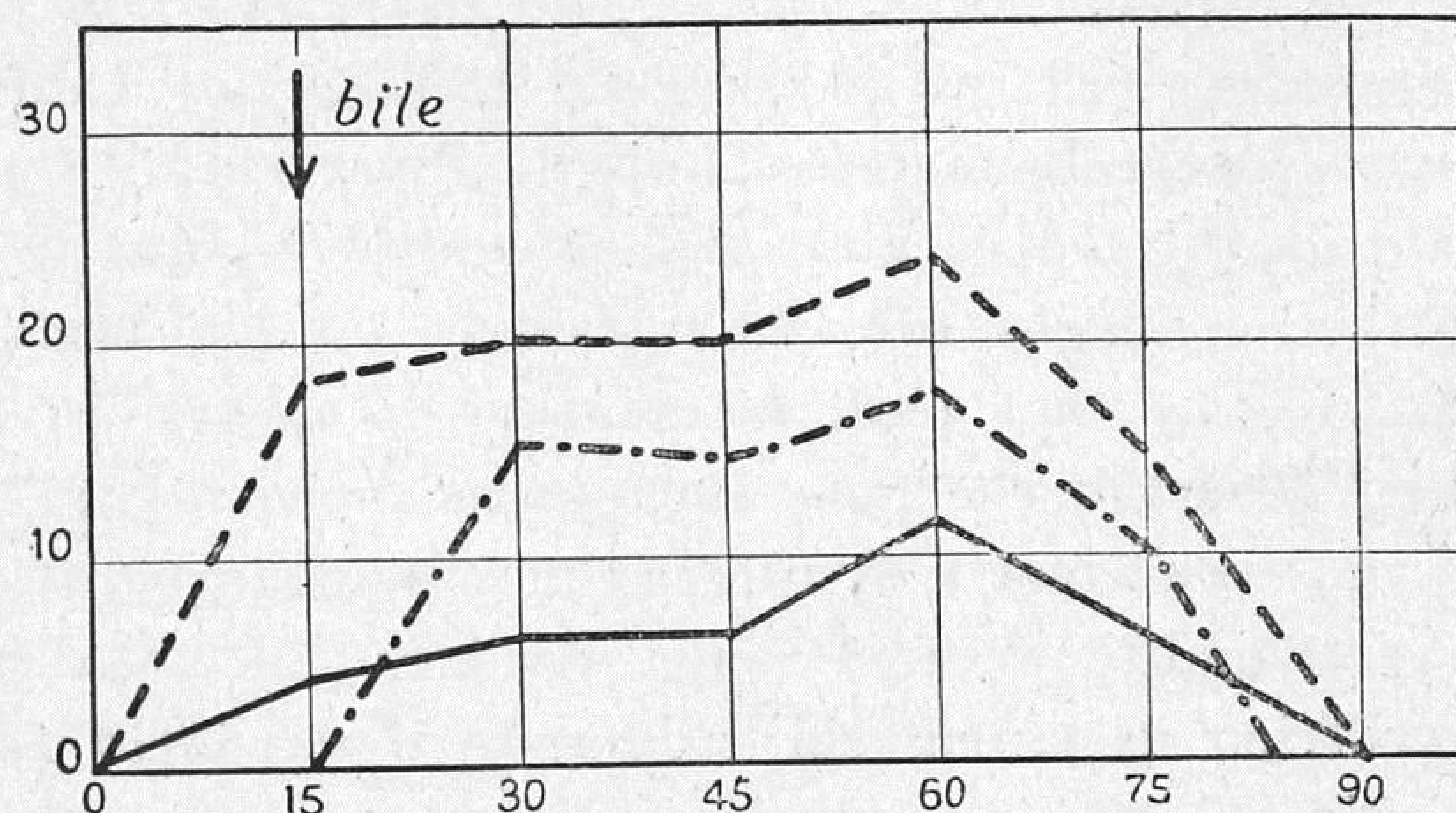
colorazione prodotta dalla bile. Altri AA. (Gross (39)) Kusnetzow (cit. da Iwanow) — hanno ricercato se esista anche riflusso pancreatico isolato (senza bile): si è visto così — e lo riafferma ultimamente Iwanow (40) — che vi è la possibilità di riflusso duodenale dissociato non solo, ma che il rigurgito



GRAFICA N. 1.



GRAFICA N. 2.



GRAFICA N. 3.

isolato di bile o di succo pancreatico è frequente e che tra i due riflussi non esiste alcun nesso obbligato. Adunque la frequenza del rigurgito duodenale, che già stando alla mescolanza di bile riguarda più di metà dei casi è in realtà da stimarsi ancora più grande. Iwanow (40) afferma che nello stomaco sano a digiuno si verificano sempre rigurgiti misti od isolati di ciascun componente del succo duodenale, e che questo riflusso periodico è uno degli aspetti tipici dell'attività fisiologica dello stomaco in periodo di riposo.

(*Continua*)

II.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretta dal prof. G. VIOLA

Sull'optimum cloro-peptico negli ipercloridrici, con speciale riguardo agli ulcerosi duodenali.

FEDERICO ALZONA, aiuto e libero docente.

Ci è parso degno di studio il problema dei rapporti cloropeptici nel succo gastrico degli ipercloridrici, a prototipo dei quali abbiamo scelto un certo numero di ulcerosi duodenali e qualche ulceroso gastrico. L'ulcera duodenale, a dir vero, secondo le recenti conclusioni di Kauftheil e Porges (1), fondate sulla valutazione dell'acidità attuale nel succo gastrico nei portatori di tale affezione, sarebbe accompagnata da un'iperacidità costante, sia in fase attiva di malattia decorrente senza complicazioni, sia durante il periodo di latenza dovuta alle cure, iperacidità caratteristica, rara, invece, e mai così spiccata nell'ulcera gastrica, ove dominerebbe al contrario un'acidità normale o addirittura l'ipoacidità. Questo modo di vedere non collima colle vedute sul chimismo gastrico nell'ulcera duodenale, che hanno dominato in questi ultimi anni. Moynihan stesso trovava l'iperacidità solo nel 40 % dei casi e spesso, sia da lui che da altri AA., l'acidità è stata trovata normale o in difetto. Kauftheil e Porges, facendo astrazione da quei casi a reperto radiologico negativo o incerto, nei quali la diagnosi di ulcera era stata posta solo con criteri clinici generali, che potevano essere anche fallaci, e prendendo in considerazione solo i casi certi di ulcera, non tengono conto dell'acidità potenziale, bensì dell'acidità vera, attuale, da loro calcolata sia stabilendo il P_H del succo gastrico in esame sia studiando il rapporto fra acidità cloridrica libera e acidità totale, espresso mediante un numero (VZ e kVZ) che esprime l'acidità vera con un valore che o coincide o è assai vicino a quello espresso dal P_H

Dal lavoro degli AA. la ricerca di tale rapporto appare di notevole valore nello studio del chimismo gastrico, nel quale i dati bruti vanno giustamente perdendo man mano dell'importanza che si attribuiva loro in passato. Specialmente quando si entra in merito alla questione dell' « optimum » di acidità per la funzione peptica emerge il valore dell'acidità attuale, reale funzione del processo enzimatico, anche se si tratta, per vero dire, di un accertamento « in vitro », forzatamente diverso dalle condizioni sussistenti « in

vivo », ove purtroppo è estremamente difficile stabilire i termini dell'esperimento. È sempre perciò uno schematizzare e fissare momenti e atteggiamenti di processi vitali che sono invece estremamente instabili, come tutti i processi biologici.

Lo studio dell'acidità vera e la ricerca del rapporto di acidità — ai quali si connette, logicamente, quello dell' « optimum » per l'azione della pepsina — ci possono dare, almeno in molti casi, la soluzione di un problema, altrimenti difficile a spiegarsi. È cosa, infatti, frequente, nello studio del chimismo gastrico, il trovare, con un dato pasto di prova sempre costante, valori cloropeptici fra loro spesso notevolmente diversi, sia nei vari individui anche sani, sia nello stesso individuo quando lo si sottoponga ad esami ripetuti, mentre si rileva che la digestione si compie nello stesso periodo, collo stesso ritmo, almeno a giudicare dal tempo di svuotamento: la *quantità* digestiva pare identica. Kopeloff (2), studiando le variazioni individuali nella fase digestiva col metodo dell'estrazione frazionata, è giunto a queste conclusioni: 1) che analisi ripetute nello stesso individuo a breve distanza danno curve differenti; 2) che le curve dello stesso individuo variano tanto l'una dall'altra quanto le differenze fra le curve di individui differenti; 3) che le differenze fra i punti più alti delle curve dello stesso individuo spesso eccedono quelle fra i punti più alti di individui diversi.

Deduzione logica parrebbe quindi quella di considerare l' « optimum » cloropeptico rappresentato, anche per il singolo individuo, non da un valore unico, ma da una scala di valori compresi e oscillanti fra un « minimum » e un « maximum » di acidità e di attribuire inoltre la massima importanza per l' « optimum » cloropeptico più che a un dato valore di acidità, preso a sè, come cifra isolata, al rapporto tra pepsina e HCl, qualunque sia il « quantum » bruto dell'enzima e dell'acido. E ciò potrebbe anche essere e ne riparleremo più tardi nelle nostre considerazioni; ma da ricerche di Kauftheil e Porges praticate sullo stesso individuo, col medesimo pasto di prova, emerge il fatto che, quantunque i valori dell'acidità « potenziale » fossero nei vari giorni di esami diversi — ciò che conferma gli studi di Kopeloff —, il P_H e il rapporto di acidità *rimangono invece quasi costanti*. Se ne deduce perciò che l'« optimum » cloropeptico *per ogni individuo* è anch'esso rappresentato da una cifra costante.

*
* *

Molto si è scritto in passato su tale « optimum », che varierebbe per i vari tipi di albumina. Per l'albumina d'uovo presa come prototipo il grado di acidità cloridrica più confacente alla sua digestione oscillerebbe dal 0.16 % (Bruecke) al 0.2 % (Schaeffer), al 0.5 %-0.6 % (Klug). Mueller (3) diede in un suo primo lavoro essenzialmente importanza all'acidità totale in quanto, se

questa è bassa, la digestione peptica dipenderebbe dalla quantità di HCl libero, mentre, quando l'AT è alta, ne sarebbe indipendente. Quando poi l'HCl libero supera il 0.2 %, esso ha un'azione ostacolante. In un lavoro successivo (4) conclude che in soluzioni di uguale concentrazione ionica la grandezza digestiva è uguale: HCl libero e AT influenzano la digestione solo nel senso di modificare la concentrazione ionica.

Per Landerer (5), che studiò il problema dell' « optimum » di acidità diluendo in serie parallele succo gastrico con HCl a diversa concentrazione, tenendo costante la quantità di pepsina e quella di carminfibrina sottoposta alla digestione, un aumento di HCl non porta con sè un aumento di azione peptica; spesso, anzi, quando si sorpassi una data concentrazione (dall'1.82 al 3.65 ‰) avviene il contrario. Anche con contenuto basso di HCl la digestione può aver luogo e tanto meglio quanto più è diluito il succo, cioè minore è la concentrazione relativa della pepsina. Quindi il rapporto ottimale tra pepsina e HCl non è fisso, ma variabile nel senso che a quantità piccole di pepsina corrispondono meglio concentrazioni basse di HCl.

Per Sörensen (6), Michaelis (7), Lanz (8) l'acidità ottimale per la digestione peptica è quella che corrisponde a un P_H di 1.6-1.8.

Davidson e Michaelis (9) con Wolf (10) e altri, inoltre stimano che un'acidità sia normale quando rappresenta l' « optimum » per la digestione peptica. Se ne deduce che, siccome l'acidità può oscillare nei vari individui entro certi limiti, l'« optimum » è qualcosa di individuale.

Michaelis, tuttavia, in un lavoro più recente (11), ritiene che la pepsina, per lo spiegamento migliore della sua azione, abbia bisogno di un'acidità molto alta (P_H = circa 2), indipendentemente dal fatto se questa acidità corrisponda all'ottimo di rigonfiamento dell'albumina da digerirsi o no. L' « optimum » di acidità per l'azione peptica corrisponderebbe a quello necessario per il ringonfiamento preparatorio dell'albumina solo per una disposizione utilitaria finalistica naturale, che dispone per il sommarsi dei migliori fattori inerenti alla digestione.

*
* *

Da queste brevi note bibliografiche si rileva che molti AA. hanno studiato le modificazioni del potere peptico del succo gastrico normale quando se ne varii sperimentalmente l'acidità, deducendone criteri sull' « optimum » di quest'ultima per la digestione.

Ora, ci siamo chiesti se, applicando tale metodo ai succhi estratti dallo stomaco di ipercloridrici, scelti specialmente tra gli ulcerosi duodenali, non se ne potessero trarre utili conclusioni sul modo della digestione di tali pazienti. L'ulceroso duodenale, nella constatazione radiologica di tutti i giorni,

è un iperperistaltico, fatto attribuito ad un eccitamento vagale. Ora, il succo gastrico, che generalmente viene secreto in copia, come la radiologia ha dimostrato (Schlesinger-Busi), è anch'esso costantemente, quando sia iperacido, in condizioni di esaltata attività peptica? Oppure si tratta di un semplice squilibrio a favore di uno dei costituenti, l'HCl, mentre in complesso l'attività peptica non è sensibilmente variata dal normale? E in ogni caso l'acidità presente rappresenta forse l' « optimum » per l'azione enzimatica? Questioni che hanno un interesse, oltre che chimico-fisiologico, anche clinico.

Non abbiamo ritenuto opportuno limitarci, nello studio del chimismo gastrico, al solo dosaggio dell'AT e dell'HCl libero per quelle considerazioni cui abbiamo accennato precedentemente in base alle quali è invece da attribuirsi la massima importanza all'acidità « reale ». Per determinare la quale usammo il metodo iodometrico di Sahli e Wezrumba (12), il quale, pur non dando forse sempre risultati rigorosamente precisi, è tuttavia buono e sufficiente per scopi clinici. È da notarsi che talora, come avviene quando si determina l'acidità reale in P_H col metodo degli indicatori, i risultati che si ottengono sono assai diversi da quelli ottenibili coi comuni metodi di titolazione dell'acidità mediante neutralizzazione con soda in presenza di dimetilamidoazobenzolo e fenolftaleina, in quanto l'acidità vera è cosa differente dall'acidità libera cloridrica.

Usammo come albumina da sottoporsi alla digestione quella d'uovo coagulata dei tubi di Mett. A questo proposito sono note le critiche che si sono fatte a tale metodo (ineguaglianza della colonnetta di albumina nell'interno dei tubetti, alterazione dell'albumina dovuto alla sua conservazione, ecc.). Per ovviare al massimo a questi inconvenienti, preparammo dei tubetti di albumina coagulata riempiendo della sottile canna di vetro, del diametro interno di 2 mm., tagliata in pezzi di 20 cm., con albumina d'uovo fresca, che veniva fatta salire nei tubi per mezzo dell'aspirazione. Si chiudevano in seguito i tubi alla lampada e si procedeva alla coagulazione immergendoli in acqua bollente per 10'. In tubi così chiusi, l'albumina si conserva perfettamente. Solo al momento dell'uso, si taglia un tubo in pezzetti di 2 cm., scartando quei tratti che eventualmente presentino delle irregolarità. Viene così abolita la conservazione in glicerina.

Provammo pure la carminfibrina alla Gritzner preparata da Merck, ma il metodo ci è parso, benchè più rapido, meno comodo per il necessario uso di un colorimetro e forse meno preciso, per la diversa compattezza dei pezzetti di fibrina colorata.

I valori del potere peptico sono espressi direttamente in millimetri di colonnetta di albumina digerita.

L'acidità del succo gastrico veniva aumentata artificialmente mediante aggiunta di HCl fatta immergendo nell'HCl puro una sottile bacchetta di vetro e sciacquandola poi nel succo stesso: usando diversi calibri di bacchette,

immergendone nell'acido tratti più o meno lunghi, asciugandole più o meno dopo l'immersione con carta da filtro, si riusciva facilmente, con un po' di pratica, a variare grandemente la quantità di acido aggiunto, da quantità minime a quantità più cospicue. In tal modo si evitava la diluizione del succo che si avrebbe inevitabilmente avuta aggiungendo HCl diluito e titolato. Dopo l'aggiunta di acido si prelevava un campione del succo, nel quale si titolava l'acidità attuale.

La diminuzione di acidità si otteneva procedendo nello stesso modo, usando, invece di HCl, NaOH in soluzione concentrata. Tale aggiunta conduce naturalmente alla formazione di NaCl in seno al succo gastrico, sale che, quando sia in sufficiente concentrazione, può esercitare un'azione inibitrice sulla pepsina. Con esperienze preliminari cercammo perciò di stabilire a quale limite di concentrazione di NaCl nel succo gastrico si potesse giungere senza provocarne l'azione inibitrice. Seguimmo a questo scopo due vie, cioè: 1) aggiungendo alla stessa quantità di succo gastrico, che doveva servire per le esperienze di digestione, quantità variabili di NaCl; 2) neutralizzando in parte l'acidità di una data quantità di succo con NaOH, poi riportando l'acidità a quella primitiva con HCl. Siamo così giunti al risultato che l'azione del cloruro di sodio è tanto meno sentita quanto è maggiore l'acidità naturale del succo (ciò nel senso che aggiungendo NaCl in quantità uguale a due succhi di acidità diversa, per es., rispettivamente di 30 e 60, l'azione inibitrice è più precoce per il succo di acidità 30 e che, per succhi di acidità media e elevata, cioè superiore ai 40-50, l'aggiunta di tanta soda quanta corrisponde a ccm. 12-15 di NaOH N/10 per 100 ccm. di succo non esercita, in generale, una rilevabile azione inibitrice sulla pepsina quando, dopo l'aggiunta dell'alcali, l'acidità venga riportata al livello primitivo. Si deve notare che i succhi da noi adoperati furono in generale tutti di acidità elevata; inoltre si ebbe cura, anche per quelli più acidi, di non raggiungere, nell'aggiunta della soda, neppure i limiti consentiti dalle esperienze preliminari.

Il succo gastrico venne sempre prelevato con l'estrazione frazionata dopo somministrazione del pasto di Ewald; vennero usate per le ricerche quelle frazioni nelle quali l'acidità era più alta o perchè la digestione era nel suo acme o per il fenomeno, frequente nel tipo di ammalati scelti, della secrezione protratta.

N. e Nome	Data	Frazione di succo usata	Acidità attuale in cmc. NaOH N/10		Albumina digerita in mm.
1. Lef. Giov. . . . ulc. duod.	16-3-1923	3ª	origin.	34	4,5
			portata a	45	5,5
			»	62	4
			»	25	3
2. Franc. En. . . ulc. duod.	21-10-1923	4ª	origin.	50	5
			portata a	62	5
			»	70	4
			»	82	3,5
		5ª	origin.	65	6
			portata a	78	5
			»	85	3,5
			»	53	5
3. Mart. Bon. . . ulc. duod.	4-4-1923	3ª	origin.	62	7
			portata a	75	6
			»	53	5
		4ª	origin.	70	6
			portata a	79	8
			»	87	6,5
			»	59	6,5
4. Ost. Ricc. . . . ulc. duod.	5-6-1923	3ª	origin.	55	6
			portata a	68	5
			»	44	4,5
		4ª	origin.	63	7
			portata a	72	6
			»	54	6
		5ª	origin.	64	7
			portata a	75	6
			»	53	5,5
5. Zan Arm. . . . ulc. duod.	6-12-1923	4ª	origin.	58	6,5
			portata a	68	6
			»	77	5
			»	49	6
		5ª	origin.	63	7
			portata a	75	6
			»	54	6
6. Leon. Raff. . . ulc. duod.	22-12-1923	3ª	origin.	57	5,5
			portata a	68	5
			»	44	5
		4ª	origin.	65	7
			portata a	78	6
			»	55	5,5
7. March. Silv. ulc. duod.	20-3-1924	3ª	origin.	58	6
			portata a	67	5,5
			»	49	5

N. e Nome	Data	Frazione di succo usata	Acidità attuale in cmc. NaOH N/10		Albumina digerita in mm.
		4ª	origin.	63	7
				==	
			portata a	76	6
			»	52	6,5
8. Frull. Duil. . . . ulc. duod.	15-1-1924	4ª	origin.	49	5
				==	
			portata a	58	5
			»	67	4
			»	40	5
		5ª	origin.	54	5,5
				==	
			portata	65	5
			»	78	4,5
			»	42	4,5
		6ª	origin.	65	6
				==	
			portata a	77	5
			»	61	5
9. Cost. Aug. . . . ulc. duod.	23-3-1924	3ª	origin.	49	5
				==	
			portata a	58	4,5
			»	37	4,5
		4ª	origin.	56	5,5
				==	
			portata a	68	4,5
			»	42	4,5
		7ª	origin.	69	7
				==	
			portata a	78	6,5
			»	87	6
			»	55	6,5
10. Chiar. Att. . . appendicite	3-6-1924	2ª	origin.	79	7
				==	
			portata a	85	6
			»	64	6
		3ª	origin.	85	7,5
				==	
			portata a	93	7
			»	102	6
			»	72	6,5
		4ª	origin.	79	7
				==	
			portata a	88	6
			»	64	6
11. Cost. Ern. . . . ulc. duod.	3-6-1924	3ª	origin.	32	3,5
				==	
			portata a	45	4,5
			»	60	3
			»	25	3
		4ª	origin.	40	4
				==	
			portata a	55	5,5
			»	70	2,5
			»	26	3
12. Mont. Amilc. . ipercloridria	7-6-1924	3ª	origin.	53	4,5
				==	
			portata a	63	4
			»	41	4

N. e Nome	Data	Frazione di succo usata	Acidità attuale in cmc. NaOH N/10		Albumina digerita in mm.
		4ª	origin.	45	4,5
			portata a	58	4,5
			»	65	4
			»	38	3,5
		5ª	origin.	60	5,5
			portata a	71	5
			»	52	4,5
13. Matr. Gaet. . . ulc. picc. curv.	21-6-1924	5ª	origin.	54	4,5
			portata a	59	4,5
			»	65	4
			»	42	4
		6ª	origin.	55	5
			portata a	63	4
			»	43	4
14. Bad. Ett. . . . ulc. duod.	30-7-1924	3ª	origin.	40	4,5
			portata a	55	5
			»	68	4
			»	34	4
		4ª	origin.	69	5,5
			portata a	75	5,3
			»	86	4,5
			»	54	5
		5ª	origin.	89	7
			portata a	98	6
			»	73	6
15. Sard. Gius. . . ulc. duod.	3-12-1924	3ª	origin.	72	7,5
			portata a	88	7
			»	95	6,5
			»	58	6,5
		4ª	origin.	106	8
			portata a	120	7
			»	91	7
16. Los. Gius. . . . ulc. gastr.	7-12-1924	3ª	origin.	40	3,5
			portata a	52	4,5
			»	65	3
			»	29	3
		4ª	origin.	77	6
			portata a	89	5
			»	61	5
17. Rizz. Nat. . . . sten. pil. postulc.	11-12-1924	2ª	origin.	49	4,5
			portata a	57	4,5
			»	69	3,5
			»	38	3,5
		4ª	origin.	59	5
			portata a	67	4,5
			»	45	4

N. e Nome	Data	Frazione di succo usata	Acidità attuale in cmc. NaOH N/10		Albumina digerita in mm.
18. Forbid. Sist. gastroent. anast. in sten. pil.	14-12-1924	4ª	origin.	25 ==	3,5
			portata a	37	4,5
			»	49	4,8
			»	65	3
			»	19	2
		5ª	origin.	40 ==	4,5
			portata a	51	5
			»	63	4
			»	30	3,5
		7ª	origin.	59 ==	6
			portata a	68	5
			»	45	4
19. And. Alf. . . . . ulc. duod.	18-12-1924	3ª	origin.	37 ==	4
			portata a	48	5
			»	65	3,5
		4a	origin.	38 ==	4
			portata a	50	5
			»	75	3
			»	24	3
20. Rad. Giov. . . . ulc. duod.	15-1-1925	3ª	origin.	77 ==	8,5
			portata a	85	7,5
			»	95	6,5
			»	53	7
21. Marm. Virg. . ulc. duod.	24-2-1925	5ª	origin.	46 ==	5,5
			portata a	52	5,5
			»	74	5
			»	35	5
		6a	origin.	53 ==	6
			portata a	59	5,5
			»	84	4
			»	41	5
		7ª	origin.	57 ==	6,5
			portata a	68	5
			»	45	5
22. Val. Franc. . . ulc. duod.	25-2-1925	4ª	origin.	60 ==	4
			portata a	78	3
			»	48	3,5
		5ª	origin.	60,5 ===	5,5
			portata a	81	4,5
			»	93	3,5
			»	46	4,5
		6ª	origin.	63 ==	8
			portata a	81	4,5
			»	48	6,5

N. e Nome	Data	Frazione di succo usata	Acidità attuale in cmc. NaOH N/10		Albumina digerita in mm.
23. Gas. Gius. . . . ulc. duod.	4-3-1925	5ª	origin.	60	8
			portata a	85	7
			»	47	6
		6ª	origin.	60	7
			portata a	78	6
			»	46	6,5
24. Sav. Raim. . . ulc. duod.	18-4-1925	3ª	origin.	50	4
			portata a	65	4
			»	82	3
			»	38	3
25. Tran. Giov. . .	29-4-1925	4ª	origin.	55	6,5
			portata a	68	6
			»	77	6
			»	45	5,5
		5ª	origin.	65	7
			portata a	77	6
			»	88	5,5
			»	52	5
		6ª	origin.	73	8
			portata a	85	7
			»	98	6
			»	60	7
26. Ren. Gius. . . ulc. juxtapil.	11-5-1925	3ª	origin.	40	3
			portata a	52	3,5
			»	30	2
		4ª	origin.	40	5
			portata a	64	3,5
			»	28	3,5
		5ª	origin.	49	5
			portata a	67	5
			»	35	4
27. Rip. Raim. . . ulc. duod.	12-5-1925	3ª	origin.	52	4
			portata a	60	3
			»	40	3
		4ª	origin.	69	3
			portata a	85	3
			»	55	2,5
		5ª	origin.	52	4
			portata a	65	3
28. Acc. Enz. . . . pericolecist.	8-4-1925	3ª	origin.	53	6
			portata a	65	5,5
			»	77	5
			»	40	4,5
		4ª	origin.	56	6
			portata a	66	6
			»	86	4,5
			»	45	5

Uno sguardo alle tabelle ci permette di renderci conto immediatamente di un fatto: « quando l'acidità originale sia superiore ai 40, l'aggiunta ulteriore di HCl agisce inibendo il potere peptico ». Ciò come regola generale, che soffre rare eccezioni, nelle quali tale aggiunta ha lasciato invariato detto potere, evidentemente perchè in quasi tutte l'acido cloridrico è stato aggiunto in assai scarsa misura (caso 3° da 70 a 79, caso 8° da 49 a 58, caso 13° da 54 a 59, caso 17° da 49 a 57, caso 21° da 46 a 52, caso 28° da 56 a 66). Solo nei casi 12, 24, 26, 27 l'aggiunta è stata più cospicua e tuttavia il potere peptico non si è modificato; infatti detta aggiunta ha portato l'acidità rispettivamente da 45 a 58, da 50 a 65, da 49 a 67, da 69 a 85. In ogni modo, mai si è dato il caso che il potere peptico risultasse accresciuto.

Invece, quando l'acidità originaria sia inferiore, o comunque non superi i 40, l'aggiunta di HCl *aumenta il potere peptico* (caso 1° da 34 a 45: da mm. 3,5 a 4,5; caso 2° da 32 a 45: da mm. 3,5 a 4,5; caso 14° da 43 a 55: da mm. 4,5 a 5; caso 16° da 40 a 52: da mm. 3,5 a 4,5; caso 18° da 25 a 37: da mm. 3,5 a 4,5; da 25 a 49: da mm. 3,5 a 4,8; da 40 a 51: da mm. 4,5 a 5; caso 19° da 37 a 48: da mm. 4 a 5; da 38 a 50: da mm. 4 a 5; caso 26° da 40 a 52: da mm. 3 a 3,5).

Questi succhi, quindi, i quali hanno un'acidità normale, benchè provengano da ulcerosi o da sofferenti del sistema digerente in genere, si comportano nell'identico modo di quelli provenienti da individui sani, o affetti da lesioni che col sistema digerente nulla hanno a che fare. Già Mueller infatti aveva trovato che con una concentrazione d'albumina nel succo gastrico bassa, quando l'acidità dovuta all'HCl combinato è debole, la digestione peptica viene portata ad un optimum dalla presenza di quantità variabili di HCl libero, diverse per i vari tipi di albumina. A partire da un alto contenuto albuminoideo, e corrispondentemente alta acidità, le stesse quantità di HCl libero sono senza influsso o hanno azione ostacolante. Tali limiti di acidità stanno per la fibrina fra 27,4 e 34 AT, per l'albumina d'uovo fra 27,4 e 54,8 AT.

Nelle ricerche di Mueller si parla di acidità totale, nelle nostre di acidità attuale, ma, pur tenuto conto delle differenze di cifre e di significato, il fenomeno non muta. Del resto possiamo citare anche noi esempi di succhi gastrici ad acidità normale, nei quali l'aumento dell'acidità porta al contemporaneo aumento di potere peptico, per ricerche di controllo che abbiamo fatte:

N. e Nome	Data	Frazione di succo usata	Acidità attuale in cmc. NaOH N/10	Albumina digerita in mm.
1. Mazz. Ant. . . . nevrastenia	25-4-1924	4ª	origin. 16	3
			==	
			portata a [illegible]5	4,5
		5ª	origin. 24	3,5
			==	
			portata a 36	4,5
2. Pong. Ald. . . . nevrastenia	7-5-1924	3ª	origin. 35	4
			==	
			portata a 47	5
		4ª	origin. 36	4,5
			==	
			portata a 48	5,5
3. Marches. Ett. tum. retroper.	14-3-1925	3ª	origin. 35	3,5
			==	
			portata a 54	5
		4ª	origin. 35,5	4
			===	
			portata a 64	5,5
			» 78	4,5
			» 89	3,5
4. Lo Jac. Carl. . . sciatica	3-3-1925	2ª	origin. 23,5	2
			===	
			portata a 31	3,5
			» 45	3,5
			» 60	2
5. Rav. Gius. . . pleurite	11-3-1925	3ª	origin. 25	1,5
			==	
			portata a 35	3,5
		4ª	origin. 29	2,5
			==	
			portata a 43	3,5
			» 68	2,5
		5ª	origin 32	3
			==	
			portata a 40	4,5
			» 58	5
			» 69	4

Da questi esempi si può dedurre — oltre alla conferma che un'acidità originaria debole o normale s'avvantaggia dell'aggiunta artificiale di HCl riguardo al potere peptico — che tale aggiunta può essere anche cospicua e far superare i limiti dell'acidità considerata ancora come normale senza che si manifesti il potere inibitore dovuto a un eccesso di HCl.

La diminuzione, invece, dell'acidità, negli ammalati da noi studiati, portò *sempre*, a meno che non fosse addirittura minima, ad una contemporanea diminuzione del potere peptico, fatto che, come abbiamo visto nelle esperienze preliminari, non è da imputarsi all'aumento dei sali del succo ga-

strico formatisi in seguito alla parziale neutralizzazione, per i limiti in cui abbiamo contenuta quest'ultima.

La massima parte degli ammalati da noi studiati era composta di ulcerosi duodenali, ma i risultati non mutano negli ipercloridrici da altre affezioni. Ciò è logico in quanto l'ipercloridria non è, negli ulcerosi duodenali che un sintoma riflesso dell'affezione primitiva o una condizione precedente su cui quest'ultima si impianta.

Ora, per quanto risulta dalle nostre ricerche, nell'ipercloridria in genere, in quella che accompagna l'ulcera duodenale in particolar modo, l'« optimum » di acidità per la digestione dell'albumina è rappresentato « da quel grado naturale di acidità che si trova nello stomaco, anche se esso è molto elevato ».

È da rilevarsi il fatto che, nelle tabelle, le cifre in mm., che esprimono la grandezza della colonna di albumina digerita, crescono in genere di pari passo col crescere dell'acidità nelle varie frazioni di succo estratte. Se si prende, invece, una porzione di succo, che abbia una determinata acidità e si aumenta artificialmente quest'ultima sino a portarla a un valore corrispondente a quello di una frazione successiva, naturalmente più acida, il potere peptico di questo succo così maggiormente acidificato, *non cresce,* non raggiunge quello di detta frazione successiva, ma *diminuisce*. Ciò non avviene quando si prendano succhi con un'acidità che non superi quella normale massima di 40. Qui l'aumento dell'acidità naturale artificialmente provocato produce un evidente esaltamento del potere peptico. Questo fatto ci pare che abbia molta importanza nel senso che mette al riparo dalla critica che un'aggiunta di HCl direttamente fatta al succo gastrico abbia ad alterare l'equilibrio enzima-acido e che quindi il minore potere peptico risultante non sia dovuto esclusivamente alla eccessiva acidità, chimicamente intesa, dell'ambiente, ma a un complesso di cause più complicate di ordine fisicochimico.

Si deduce da tutto ciò che l'« optimum » per la digestione peptica non è solo dato da un determinato grado di acidità, perchè, ammettendo questo, malagevole riuscirebbe lo spiegare il fatto cui abbiamo accennato sopra, cioè quello della diminuzione del potere peptico di una determinata frazione anche quando questa sia portata ad un'acidità simile o prossima a quella di una frazione successiva, pepticamente più attiva. Occorre tenere in considerazione il rapporto pepsina-acido cloridrico. Si ripete quindi anche per gli ipercloridrici quanto Michaelis ha affermato esista nello stomaco dotato di un'acidità normale, affermazione che già citammo e che giova ripetere, che, cioè, esista una disposizione utilitaria, connaturata al viscere stomaco, per cui l'ottimo di acidità per l'azione della pepsina corrisponda a quello di HCl necessario al più spiccato rigonfiamento dei comuni mezzi nutritivi, per il quale questi vengono ad essere meglio attaccati dall'enzima stesso. Naturalmente ciò sottintende che l'« optimum » è legato anche alla quantità di enzima secreto o alla sua particolare attività.

È interessante, a questo punto, ricordare gli studi di Guenzburg (13) sui

rapporti fra ulceri gastro-duodenali e concentrazione della pepsina. Per studiarli tale A. lava lo stomaco la mattina a digiuno con 200 cc., raccoglie l'acqua di lavaggio, la lascia riposare e, dopo decantazione, prende qualche cc. del deposito mucoso formatosi, che ha adsorbito la pepsina e lo scalda per 1/4 d'ora a 60°. Mette quindi il liquido ottenuto in una provetta, acidifica al 2 per mille e aggiunge polvere di fibrina, lasciando poscia in stufa per qualche ora. Mentre nel succo gastrico proveniente da individui non gastropazienti tutta la pepsina venne col riscaldamento inattivata, in 48 casi di ulcera gastrica e duodenale su 55 ricercati, la pepsina mantenne in parte la sua attività, come pure lo stesso avvenne in 24 succhi provenienti da vagotonici non ulcerosi. L'A. attribuisce questo fenomeno ad una iperpepsinia, che sarebbe caratteristica degli ulcerosi o comunque di quegli individui nei quali vi sarebbe un eccitamento vagale, nella quale categoria andrebbero appunto compresi gli ulcèrosi stessi secondo i concetti di von Bergmann.

Ora, l'ipercloridria degli ulcerosi decorrerebbe parallelamente a questa iperpepsinia: anzi, è da ritenersi che i due fenomeni siano strettamente legati e facciano parte dello stesso quadro di ipereccitazione gastrica, insieme alla ipersecrezione e all'accresciuto potere contrattile e peristaltico. Sono tutti effetti di una medesima causa eccitatoria, che stimola lo stomaco nelle sue varie funzioni. L'attività peptica gastrica è spinta a un rendimento massimo, sì che basta alterare una delle sue componenti, cioè l'acidità, perchè tale rendimento si abbassi. Manca ogni attività peptica di riserva, se così possiamo esprimere il concetto scaturente dall'osservazione che un'attività di riserva è invece dimostrabile nei succhi ad acidità normale in quanto l'aumento di questa aumenta pure il relativo potere peptico. Pare a noi che anche questo sia sintomo di malattia, in quanto viene per così dire a mancare l'elasticità di funzione, cioè un limite minimo e un limite massimo di equilibrio, entro i quali la funzione si svolge con attività eguale.

Alla meiopragia dello stomaco, espressione di deficienza motoria e secretoria, si contrappone quindi una iperpragia, peculiare dell'ipercloridria in genere e dell'ulcera duodenale in particolare, iperpragia per la quale la risposta agli stimoli del viscere è sempre la massima che esso può dare, tenuto conto della costituzione individuale. Si può obbiettare il fatto che, secondo molti AA., non tutti gli ulcerosi sono degli ipercloridrici, ma ciò, anche se è vero, e non apparenza dovuta a falsa interpretazione dei dati di esame del succo gastrico, è legato appunto alla particolare costituzione individuale di quei dati malati: non crediamo che sia invece dovuto a speciali atteggiamenti della malattia o ad un vero suo polimorfismo sintomatico. Quei malati che, pur essendo degli ulcerosi, non *sarebbero* degli ipercloridrici, non lo sono perchè nel loro viscere stomaco, *non hanno la capacità* di divenire degli ipercloridrici anche sotto l'intenso stimolo dell'ulcera. Che se poi il concetto espresso da Kauftheil e Porges, cui accennammo all'inizio del presente studio, si dimostrerà vero, che cioè non alle cifre in sè e per sè, come esprimenti i valori dell'HCl libero e dell'acidità totale si debba dare importanza, bensì al reciproco rapporto di queste cifre, cioè al rapporto di acidità, anche il nostro

concetto ne uscirà rafforzato: tutti, o quasi tutti, gli ulcerosi duodenali sarebbero ipercloridrici, più o meno chiaramente evidenti. Troppo piccola è la nostra casistica, a questo riguardo, perchè noi crediamo di poter portare a conforto della teoria di Kauftheil e Porges i dati della nostra esperienza, e d'altra parte non vogliamo addentrarci in altre cifre per non distaccarci troppo dall'argomento del nostro studio. Crediamo tuttavia utile di dire che, anche nei nostri casi di ulcerosi, il coefficiente di acidità si dimostrò quasi senza eccezione elevato, eziandio in quelli in cui il semplice esame fatto coi comuni mezzi faceva concludere per un'acidità moderata.

Si potrà, ora, obbiettare: come mai, se tutti gli ulcerosi a questa stregua sono degli ipercloridrici, solo in alcuni l'aumento artificiale dell'acidità conduce ad un aumento del potere peptico, mentre in altri produce l'effetto contrario? Come mai, cioè, il succo gastrico di alcuni ulcerosi si comporta come quello di individui sani? Ci pare, a questo proposito, che si possa rispondere tenendo conto del fatto che, nonostante in tali ulcerosi il rapporto fra HCl libero e acidità totale corrisponda a quello che si ha negli ipercloridrici e perciò essi possano essere annoverati appunto fra gli ipercloridrici, in realtà le cifre di acidità cloridrica e totale sono in senso assoluto basse e, se anche esprimono il rendimento massimo che possono dare quegli stomachi come tipo di secrezione, non è detto che tale rendimento non possa venire artificialmente migliorato fuori dell'organismo, « in vitro », mutando il rapporto pepsina-HCl. Quando, invece, oltre ad essere alto il coefficiente, alte sono anche le cifre assolute di acidità, il rendimento del succo raggiunge il suo massimo già nell'organismo, nè è perciò suscettibile di aumento ulteriore nell'esperienza « in vitro ». Ciò si deduce anche dall'osservazione delle differenze di potere peptico che vi sono fra due succhi dei due tipi: mentre l'uno digerisce, ad es., una colonnetta di albumina di 2-3 mm., l'altro ne scioglie una di ben 7-8 mm. Si può parlare quindi di « *ipercloridria relativa e di un'ipercloridria assoluta* ».

Questa distinzione, basata su dati chimici, trova il suo addentellato nella clinica, che ci presenta all'osservazione ulcerosi duodenali con modiche sofferenze, o addirittura sani all'apparenza — e l'improvvisa ematemesi o melena in questo caso sono l'unico sintomo che ci porti alla diagnosi — e ulcerosi, i quali hanno intense sofferenze diurne e notturne. Due categorie di malati per la stessa malattia, che dal punto di vista sintomatologico si contrappongono e che trovano, come abbiamo già accennato, la loro ragion d'essere nella costituzione individuale degli infermi e non in un polimorfismo essenziale dell'affezione. Polimorfismo sintomatico esiste all'evidenza, ma non è peculiarità dell'ulcera duodenale, bensì *del terreno* su cui l'ulcera si impianta, al quale questa deve il suo atteggiamento clinico.

Non abbiamo avuta occasione di imbatterci, nelle nostre ricerche, in qualche ulceroso la cui cloridria raggiungesse valori estremamente elevati: uno, invero, ne trovammo in questi ultimi tempi, che, già operato di gastroenteroanastomosi per ulcera duodenale, presentava un'ulcera gastro-digiunale alla bocca anastomotica. Egli aveva a digiuno, tenuto a dieta severissima già

da tempo, una cloridria libera di 94 e un'acidità totale di 124 (rapporto di acidità = 75). Fu potuto eseguire un solo sondaggio perchè la sonda provocava il vomito e giudicammo opportuno non insistere data una melena recente. Il liquido estratto era troppo poco per poterlo sottostare alle solite prove di digestione. E sarebbe stato interessante il farlo per constatare se, anche per valori estremi di acidità, la legge dell'adattamento mutuo fra pepsina e HCl abbia valore e se, in tali casi, l'« optimum » cloropeptico rappresenti, come negli ipercloridrici in genere, il risultato di tale adattamento, non modificabile con mezzi artificiali.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Kauftheil e Porges. Arch. f. Verd. Krankh., Bd. XXXV, H. 3-4, pag. 115, 1925.
(2) Kopeloff. Journ. Am. Assoc., pag. 404, 1922.
(3) Mueller. Deutsch. Archiv f. Klin. Med., Bd. 88, pag. 522, 1907.
(4) Id. Ibid., Bd. 94, pag. 27, 1908.
(5) Landerer. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 93, pag. 563, 1908.
(6) Soerensen. Bioch. Z., Bd. 21, pag. 131, 1909.
(7) Michaelis. Jahr. Kurse f. aerztl. Fortbildg. Maerzheft, 1917.
(8) Lanz. Arch. f. Verd. Krankh., Bd. 27, pag. 282, 1921.
(9) Davidson e Michaelis. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 8, pag. 398, 1911.
(10) Wolf. Hygiea, Bd. 85, H. 12, 1923.
(11) Michaelis. Deutsche med. Woch., pag. 126, 1920.
(12) Sahli e Wezrumba. Lehrbuch d. Klin. Untersmeth., 1913, 6 Aufl.
(13) Guenzburg. Arch. f. Verd. Krankh., Bd. 33, H. 3-4, pag. 133, 1924.

III.

Istituto di fisiologia della R. Università di Messina
diretto dal prof. G. Amantea

Lesioni a tipo ulcerativo dello stomaco e dell'intestino da lesioni dei centri nervosi

Ricerche sperimentali

del dott. Filippo Battaglia.

Fra le varie teorie avanzate per spiegare l'etiologia e la patogenesi dell'ulcera gastrica e duodenale è noto che ha avuto non pochi fautori e sostenitori quella « nervosa », che tende a riportare la causa dell'ulcera stessa a lesioni del sistema nervoso periferico o centrale, e che poggia non solo su osservazioni cliniche, ma anche su ricerche sperimentali.

Senza volere entrare in discussione circa il valore effettivo di tali osservazioni e di tali ricerche, ci limitiamo a rilevare che i tentativi sperimentali più numerosi riflettono sopratutto gli effetti di lesioni nervose periferiche (del vago, del simpatico, del plesso celiaco); mentre in confronto dati relativamente scarsi possediamo nei riguardi delle lesioni del sistema nervoso centrale.

Quest'ultimo gruppo di indagini ci interessa in modo particolare. In quanto alle altre, senza la pretesa di farne un'esposizione completa, ne ricorderemo alcune, col semplice scopo di richiamare l'attenzione sul vario indirizzo col quale furono condotte.

Così, ad es., il Talma avrebbe ottenuto ulcerazioni dello stomaco in seguito a stimolazione del vago, mentre un suo allievo (van Yjzeren) avrebbe ottenuto nel coniglio dopo recisione del vago parimenti ulcere gastriche senza alcuna tendenza alla guarigione, carattere questo che le avvicina all'« ulcus rotundum » della patologia umana. Tali osservazioni trovarono conferma nei risultati sperimentali di varii altri autori (Ophuls, Muller, Zironi, ecc.). Il Marchetti poi notò che la legatura del vago sinistro provoca ulcerazione della parete gastrica anteriore, la legatura invece del vago destro ulcerazione della parete posteriore. Tuttavia esperienze di altri autori sul vago, sia eccitandolo che interrompendolo, ebbero risultato negativo (Krehl, Donati, Martini, Dalla Vedova, ecc.). Risultati pure contraddittorii si sono avuti da ricerche, nelle quali si è intervenuti sul plesso celiaco: così mentre il Dalla Vedova dopo lesione di questo plesso, e lo Schminke dopo irritazione o distruzione di esso ottennero ulcerazioni gastriche, altri autori (Lustig, Marassini, Adrian, ecc.) ottennero da esperienze analoghe risultato negativo. Il Kawamura, il quale mette in dubbio l'importanza dei risultati positivi raggiunti colle lesioni del plesso celiaco e del vago, riferisce d'altronde, fra molti risultati personali negativi, pure alcuni casi, in cui furono positivi, e non si trattò di semplici erosioni superficiali, ma di vere ulcere. È da notare ancora, che lo Schupfer ottenne nel cane ipercloridria ed erosioni della mucosa gastrica recidendo le radici spinali posteriori fra il 4° e il 9° segmento dorsale.

Ma, come si è detto, più importanti a considerare sono qui per noi le osservazioni relative a lesioni centrali, sebbene poche ce ne abbia fornito la letteratura accuratamente compulsata. Da quello che ci risulta fu lo Schiff il primo a richiamare l'attenzione su tali fatti: nelle sue ricerche sperimentali sulla base del cervello (1845), egli trovò che la lesione unilaterale del talamo ottico e dei peduncoli cerebrali prodotta con taglio perpendicolare determina nel coniglio emorragie e rammollimento della parete gastrica. W. Ebstein ripetè gli esperimenti dello Schiff, provocando però la lesione centrale coll'iniezione di piccole dösi di una soluzione concentrata di acido cromico, ed ottenne gli stessi risultati; aggiunse inoltre, che la lesione parziale dei corpi quadrigemini poteva determinare (su 23 esperimenti 9 risultati positivi) emorragie e ulcere della mucosa dello stomaco, e che analogo risultato si poteva ottenere su cani e conigli con lesione di diversi tratti del midollo spinale. Osservazioni analoghe potè fare il Vulpian dopo varie lesioni nervose; fondandosi anche su osservazioni cliniche, egli venne alla conclusione, che non soltanto per malattia del talamo ottico, ma anche di altre parti del sistema nervoso si potessero avere ulcerazioni della mucosa gastrica. Con l'Ebstein pensa poi il Vulpian, che la patogenesi delle ulcerazioni gastriche non è da riferirsi a paralisi di nervi vasocostrittori, secondo l'opinione dello Schiff, ma piuttosto ad eccitamento di nervi vasodilatatori. Altri autori ancora (Schuffer,

Brown-Sequard, Albertoni, Koch, Ewald e Kobayashi), in seguito a lesioni varie del sistema nervoso centrale, ebbero ad osservare infiltrazioni emorragiche ed ulcerazioni della mucosa gastrica.

Recentemente Mogilnitzky e Burdenko hanno riferito di avere osservato che in un cane, sopravvissuto due mesi a una demolizione centrale in corrispondenza del « tuber cinereum », e morto poi per emorragia gastrica, si erano formate nello stomaco chiazze emorragiche, e nell'intestino tenue delle ulcere, di cui 4 nel duodeno. In altri cani (su 14 operati, 8 in tutto sopravvissuti da 1 1/2 a 3 settimane all'operazione) osservarono ecchimosi ed erosioni emorragiche dello stomaco e del tenue; e infine in uno, morto dopo tre giorni dall'intervento, solo erosioni emorragiche dello stomaco.

Dalla letteratura risulta dunque, per quel che riguarda i dati sperimentali, che a varii autori è riuscito di osservare, in seguito a lesione di diversi tratti del sistema nervoso centrale e periferico e in diverse specie di animali, alterazioni specialmente dello stomaco e del duodeno, ma talvolta anche di altre sezioni del tenue, con carattere per lo più di erosioni emorragiche più o meno estese della mucosa, mentre è stato raro il reperto di un processo ulcerativo, che ricordi con una certa approssimazione l'ulcera rotonda dello stomaco e del duodeno quale si osserva nell'uomo.

E da rilevare, che mentre le esperienze sul sistema nervoso periferico hanno dato risultati positivi ad alcuni ricercatori e negativi ad altri, quelle invece in cui la lesione interessò i centri, e specialmente i nuclei della base del cervello, condussero a risultati più costanti e concordi.

Comunque il complesso dei fatti finora raccolti non si può dire che soddisfi completamente: essi valgono nel loro insieme a richiamare l'attenzione su importanti rapporti funzionali, sperimentalmente esplorabili, ma non bastano a precisarli o definirli, come sarebbe desiderabile sia dal punto di vista fisiologico che per le eventuali applicazioni alla clinica. Ne deriva ovvia l'opportunità di proseguire le indagini col duplice proposito di portare nuovi contributi alla più esatta conoscenza delle connessioni fisiologiche esistenti tra determinate sezioni centrali e l'apparato digerente, e di chiarire il meccanismo di produzione dei fenomeni ulcerativi o distrofici in genere, di cui risulta finora accertata per lo meno la frequente ricorrenza appunto in seguito a lesioni nervose, e sopratutto di determinati centri.

Su tale opportunità di riprendere nel senso accennato le ricerche ha particolarmente richiamato la nostra attenzione il prof. G. Amantea, muovendo anche da osservazioni personali e inedite, che ci ha autorizzato a menzionare. Avendo egli infatti notato, che frequentemente la morte di cani, che erano sopravvissuti a interventi sulle parti profonde dell'encefalo, avveniva per enterorragia dovuta a ulcerazioni dello stomaco o dell'intestino, per rendersi meglio conto di tali fatti e per accertare se si trattasse di una semplice coincidenza o piuttosto di fenomeni riferibili al turbamento di effettivi rapporti normalmente esistenti, volle praticare in modo sistematico la necroscopia del maggior numero possibile di cani che fossero capitati alla sua osservazione, normali o variamente operati. Nella tabella che segue figurano i dati così raccolti:

Numero dei cani esaminati	LESIONE	REPERTO
98	Normali	Nessuna alterazione apprezzabile (autopsia immediata o dopo 24 ore)
2	»	Piccole erosioni superficiali della mucosa gastrica del fondo (autopsia immediata)
1	Vagotomia bilaterale	Nessuna alterazione
1	Ovariectomia seguita da peritonite	Erosioni della mucosa gastrica del fondo, e due altre piccole nella regione pilorica coperte da coagulo recente; contenuto gastro-intestinale emorragico
5	Trapianto del pancreas	Nessuna alterazione
1	Asportazione del pancreas seguita da peritonite	Due piccole erosioni della mucosa gastrica (piccola curvatura)
1	Asportazione del pancreas (morte dopo 22 giorni)	Nessuna alterazione
2	Asportazione del pancreas	Erosioni della mucosa gastrica presentantisi come piccole zone nerastre; contenuto gastrico ematico.
3	Para-tiroidectomia (morte dopo 5-6 giorni)	Nessuna alterazione
3	Para-tiroidectomia (morte dopo 5-7 giorni)	Chiazze emorragiche sottomucose nel digiuno e nell'ileo; contenuto intestinale ematico
1	Para-tiroidectomia (morte dopo 6 giorni)	Piccole ulcerazioni del diametro massimo di 4 mm. nel tratto pilorico; una nel duodeno; contenuto gastro-intestinale ematico.
1	Craniectomia e applicazione compressiva permanente di un disco di paraffina sui centri corticali motori per l'arto anteriore destro (morte dopo 7 giorni)	Nessuna alterazione
4	Ablazione unilaterale e parziale della zona sensitivo-motrice (m. dopo 24 ore, dopo 4 g. e dopo 2 mesi)	Nessuna alterazione
2	Ablazione unilaterale e parziale della stessa zona corticale sensitivo-motrice (m. per meningite in settima giornata)	Nessuna alterazione
3	Ablazione quasi totale unilaterale della zona sensitivo-motrice (m. dopo 4 g., 14 g. e 5 mesi)	Nessuna alterazione

Numero dei cani esaminati	LESIONE	REPERTO
1	Ablazione quasi totale unilaterale della stessa zona corticale sensitivo-motrice (m. per susseguente meningite)	Emorragie sottomucose dal piloro a tutto il digiuno
2	Ablazione circoscritta nell'ambito della regione corticale parieto-occipitale (1 m. dopo 7 g. e 1 dopo 3 mesi).	Nessuna alterazione
3	Ablazione dell'area striata (2 m. dopo 24 ore, 1 dopo 6 mesi)	Nessuna alterazione
1	Ablazione quasi completa dei lobi occipitali (m. dopo 1 mese)	Sei lesioni ulcerative della regione pilorica a bordi regolari, rilevati, nerastri
3	Ablazione della corteccia parietale e occipitale bilateralmente (m. dopo 13 h - 23 giorni)	Nessuna alterazione
1	Sezione del corpo calloso	Nessuna alterazione
1	Ablazione della zona corticale sensitivo-motrice di sinistra e sezione dei 4/5 posteriori del corpo calloso	Nessuna alterazione
1	Taglio parziale del corpo calloso e ablazione della circonvoluzione postcrociata destra (m. dopo 24 ore; un grande coagulo colma la cavità dei ventricoli laterali e del 3° ventricolo)	Emorragie sottomucose nello stomaco e nel tenue
1	Lesione del mesencefalo (m. dopo 6 giorni)	Emorragie sottomucose del tenue; non contenuto ematico intestinale
3	Ablazione dei lobi occipitali, e dopo due mesi lesione dei talami ottici (m. 1 dopo 14 h. e 2 dopo 3 g.)	Nessuna alterazione in due; nel terzo emorragie sottomucose nel tenue
1	Ablazione parziale del talamo ottico destro (m. dopo 12 h.)	Nessuna alterazione
1	Ablazione parziale del talamo ottico destro (m. dopo un mese)	Erosioni della mucosa gastrica pilorica, e altre nel primo tratto dell'ileo; abbondante contenuto emorragico nello stomaco e nell'intestino
1	Lesione bilaterale dei talami (m. dopo poche ore)	Nessuna alterazione
1	Lesione dei talami ottici (m. per enterorragia dopo guarito dall'atto operativo)	Due grandi ulcere a stampo nel duodeno: la maggiore misura circa 6 mm. di diametro; contenuto ematico nell'intestino

I dati che figurano nella superiore tabella conviene che siano — anche secondo la personale opinione dell'A. — opportunamente interpretati e valutati. Anzitutto ne risulta, che su 100 cani normali soltanto in due furono riscontrate lesioni del tutto insignificanti della mucosa gastrica e con localizzazione sul fondo dello stomaco; il che può essere meritevole di attenzione, in quanto negli altri cani, nei quali furono riscontrate lesioni, queste interessavano la parte pilorica dello stomaco e tratti più o meno estesi dell'intestino. I risultati positivi in questo senso si ebbero in animali, in cui il trauma fu portato:

a) in vicinanza dello stomaco o in diretta prossimità dell'intestino (operazioni sul pancreas);

b) al collo (operazioni sulla tiroide e sulle paratiroidi);

c) su diverse parti dell'encefalo.

Pel primo gruppo è dubbio se la causa delle emorragie gastriche sia da riferirsi a lesioni operatorie del simpatico addominale, ovvero solamente al trauma portato direttamente sul tratto gastro-duodenale (è da ricordare a tal proposito la teoria « traumatica » dell'ulcera gastrica sostenuta da Richardiere, Oettinger, ecc.).

Pei cani operati sul collo sarebbe logico pensare, che le lesioni gastro-intestinali siano da ascriversi ad alterazioni apportate dal trauma operatorio sul vago; ciò che potrebbe venire in appoggio di quegli autori, i quali, sia dal punto di vista clinico (vagotonia) che sperimentale, tendono a riportare a perturbamenti della funzione del vago la causa dell'ulcera gastrica e duodenale. È da ricordare inoltre, come in clinica sia stato notato anche un nesso tra operazioni sul collo e ulcera gastrica (Billroth, v. Eiselsberg); fatto che viene messo in rilievo anche dal Roessle, a sostegno della sua concezione dell'ulcera gastrica quale « zweite Krankheit », cioè quale malattia sempre secondaria a un'altra lesione in genere.

Più importanti senza dubbio sono i dati raccolti da G. Amantea relativamente agli animali operati sul cervello: essi permettono di escludere la coincidenza tra lesioni di alcune regioni e fenomeni ulcerativi dello stomaco e dell'intestino, mentre d'altra parte valgono a richiamare l'attenzione sul rapporto tra detti fenomeni e lesioni di altre regioni encefaliche, particolarmente dei talami ottici.

*
* *

Nel complesso dei fatti sopraesposti ci è sembrato di trovare bastevoli motivi per indurci a riprendere, per via sperimentale, lo studio dell'importante argomento.

Nostra intenzione sarebbe stata quella di rendere note le ricerche intraprese non appena i risultati raggiunti ci fossero sembrati sufficienti a trarre conclusioni più definite e meglio fondate di quelle esistenti già, sebbene in numero limitato, nella letteratura.

Ma la recente comparsa del citato lavoro di Mogilnitzky e Burdenko, nonchè la corrispondenza tra i fatti da loro osservati e i risultati di un nostro

primo gruppo di esperienze, ci hanno spinto a riferire qui sommariamente di queste ultime.

Sperimentammo sul cane col proposito di controllare, se effettivamente lesioni dei talami ottici o di parti circonvicine potessero esporre ai noti fenomeni ulcerativi del tratto gastro-enterico.

Su nove cani sottoposti all'operazione seguimmo sostanzialmente il metodo di D. Lo Monaco per aggredire le parti profonde dell'encefalo. I varii tempi dell'atto operativo si possono così brevemente indicare: narcosi, craniectomia, incisione della dura madre, taglio fra due legature del seno longitudinale e della grande falce durale, lieve divaricazione dei due emisferi e incisione longitudinale della metà posteriore del corpo calloso, ablazione (mercè cucchiaio del Volkmann) del talamo ottico di un lato o di parti vicine, riavvicinamento dei bordi della dura, sutura delle parti molli e fasciatura. In alcuni casi non si praticò la legatura del seno, nella scissura interemisferica attraverso una sufficiente breccia della dura, praticata lateralmente al seno stesso, facendosi strada attraverso il corpo calloso fino al talamo.

Comunque la tecnica seguita, come del resto qualsiasi altro metodo consigliato finora per raggiungere i nuclei della base del cervello, obbligano a procedere per tentativi, senza che sia possibile localizzare o far cadere la lesione nel punto esatto voluto. Ma nel caso nostro qualsiasi lesione, dovunque caduta, avrebbe avuto valore, avendo stabilito di controllare in un primo tempo personalmente i dati precedenti, colla speranza di aggiungerne dei nuovi positivi e di potere precisare il rapporto tra i fenomeni ulcerativi gastro-enterici e determinate sezioni centrali; ciò evidentemente implica l'accettazione e l'utilizzazione di qualsiasi risultato, positivo o negativo nei riguardi delle alterazioni dello stomaco o dell'intestino.

Dei nove cani operati, quattro morirono 2-4 giorni dopo l'operazione. In tutti all'autopsia si potè constatare, che la lesione aveva interessato più o meno gravemente i nuclei della base; ma non furono riscontrati fatti distrofici a carico dello stomaco e dell'intestino. In due di essi tuttavia si rilevò il seguente particolare, che merita considerazione: lo stomaco conteneva ancora residui indigeriti del cibo assunto dall'animale 3-4 giorni prima, cioè avanti l'operazione. Tale sosta abnormemente prolungata dell'alimento depone in modo evidente a favore di turbe funzionali (motorie e secretorie) gastriche.

Gli altri cinque cani sopravvissero tutti più a lungo dei precedenti: uno di questi, che aveva presentato transitorii e non gravi disturbi visivi, uditivi e motori dopo l'operazione, si era poi rimesso da non lasciare apprezzare alterazioni funzionali degne di nota; ma verso la fine del secondo mese dall'intervento si manifestarono convulsioni epilettiformi, che presto culminarono in un vero « status epilepticus », che condusse a morte l'animale. All'autopsia non si riscontrò nulla a carico dell'apparato digerente; nel cervello si trovò una lesione circoscritta e non molto grave della corteccia della faccia mediale dell'emisfero sinistro al limite parieto-occipitale, interruzione dell'estremo po-

steriore del corpo calloso, e infine una piccola lesione localizzata anteriormente al talamo ottico sinistro.

Un secondo, che dopo operato aveva presentato netti disturbi emilaterali (a destra), attenuatisi successivamente senza che se ne osservassero altri, fu trovato morto per causa imprecisabile dopo circa 3 mesi; mentre si potè accertare, che nulla di rilevante presentava l'apparato digerente, e per le particolari condizioni in cui fu trovato il cadavere, non fu possibile utilizzare la testa dell'animale per l'opportuno esame del cervello.

In un terzo, che già all'indomani dell'atto operativo si presentò in condizioni molto soddisfacenti, lasciando rilevare soltanto una lieve emianopsia bilaterale omonima, che poi si compensò, per tre mesi non si notarono altri disturbi. Fu sacrificato, e all'autopsia il reperto risultò negativo nei riguardi dell'apparato digerente, mentre nel cervello si trovò una lesione molto limitata interessante la corteccia della superficie mediale dell'emisfero sinistro (in territorio del lobo occipitale), nonchè una lesione superficiale del quadrigemino posteriore di destra.

Un quarto cane, nel quale dopo l'intervento si osservarono evidenti disturbi visivi, che regredirono solo parzialmente in seguito, visse oltre 2 mesi e mezzo, e morì per grave anemia da zecche. All'autopsia non si riscontrarono alterazioni a carico dell'apparato digerente; nel cervello si trovò una lesione ben circoscritta alla metà anteriore dell'area striata di destra, rammollimento superficiale della parte dorsale della metà destra del mesencefalo (quadrigemini), e interruzione dell'estremo posteriore del corpo calloso.

L'ultimo dei cani non sopravvisse molto a lungo all'operazione; ma rappresenta tuttavia il caso più interessante, e che più degli altri merita considerazione. Si operò sotto narcosi cloroformica, e, seguendo il metodo del Lo Monaco, si cercò di limitare la lesione specialmente al talamo ottico di sinistra. Dopo l'operazione l'animale si lamenta tutto il resto della giornata, fino a tarda ora, giacendo quasi inerte. L'indomani si trova migliorato, giace col collo fortemente flesso verso sinistra, reagisce agli stimoli acustici, e beve avidamente circa 200 cmc. di latte. Il giorno successivo riesce a camminare, ma cadendo spesso sul fianco destro e compiendo giri di maneggio verso sinistra; rifiuta l'alimento. Le condizioni rimangono stazionarie fino alla quarta giornata, in cui gli si somministra mezzo litro di latte colla sonda; lo stesso si continua a fare pure nei giorni successivi. In settima giornata le condizioni generali alquanto bruscamente si aggravano: l'animale si presenta assai depresso, ed emette fecce nerastre. Muore in ottava giornata.

Alla necroscopia di questo animale si notarono numerose infiltrazioni emorragiche della mucosa della « pars pilorica » dello stomaco e due all'inizio del duodeno. Fra le medesime, per lo più piccole o addirittura puntiformi, ne spiccava per dimensione una, situata in vicinanza del piloro e lungo la grande curvatura dello stomaco, di forma ellissoidale, col suo maggior diametro (di circa 12 mm.) diretto longitudinalmente e il minore (di circa 8 mm.) diretto trasversalmente. La parte centrale di tale chiazza emorragica si presentava erosa e necrotica per una superfice di 26 mm. Incidendo la parete

gastrica in corrispondenza delle suddette lesioni, si notava che l'infiltrazione emorragica era limitata alla mucosa, e anche in corrispondenza dell'ulcera la muscolare appariva integra. Il contenuto dello stomaco e dell'intestino si presentava di aspetto evidentemente emorragico, e permise di ottenere colla prova del Teichmann agevolmente cristalli di emina. Il digiuno appariva per un tratto iperemico, mentre integro appariva l'ileo e il grosso intestino. La lesione dei centri nervosi risultò relativamente estesa: il corpo calloso era stato interrotto quasi nei suoi due terzi posteriori, era stata asportata gran parte del talamo ottico sinistro, nonchè parte del nucleo caudato sinistro, ed era stata parzialmente lesa pure bilateralmente la superficie dorsale del tratto mesencefalico (quadrigemini).

L'esame istologico permise di accertare, che, in corrispondenza delle piccole emorragie, il tessuto della mucosa gastrica, compreso l'epitelio, era ben conservato; di patologico si notava solamente l'infiltrazione ematica degli interstizii e dei lumi glandolari, di cui qualche cellula epiteliale appariva in fasi regressive. L'esame istologico della chiazza emorragica ulcerata diede per la periferia lo stesso quadro delle piccole chiazze; mentre al centro la mucosa risultò quasi completamente mancante, e gli elementi della sottomucosa, commisti a corpuscoli rossi e a piccoli cumuli di leucociti polinucleati, erano in parte in fasi regressive.

*
* *

È chiara la corrispondenza tra i nuovi dati, per quanto non numerosi, da noi potuti finora raccogliere, e quelli precedentemente forniti da altri autori.

Il nostro contributo non tende che ad accrescere la serie delle osservazioni su un argomento, che a nostro parere merita attenta considerazione; e insistiamo nel fare rilevare, che nostra intenzione sarebbe stata quella di estendere ancora le ricerche prima di riferirne, se non avessimo visto l'utilità di questa breve relazione dopo che Mogilnitzky e Burdenko hanno riaperto lo studio sperimentale della quistione, rimettendola in discussione.

Tuttavia dall'aggiunta dei fatti da noi raccolti ai precedenti, non ci sembra che risultino sostanzialmente elementi nuovi per conclusioni positive riflettenti l'etiologia dell'ulcera gastrica e duodenale. Ma, pur senza farsi illusioni al riguardo, riteniamo che l'insieme dei dati sperimentali finora acquisiti possa valere a richiamare l'attenzione del clinico e dell'anatomo-patologo.

Maggiore senza dubbio è invece il loro valore dal punto di vista fisiologico: essi depongono infatti a favore di un nesso funzionale tra determinati centri encefalici e apparato digerente; e precisamente il talamo ottico inducono a tenere in particolare considerazione nelle successive indagini.

Probabilmente oltre che l'esperimento anche l'anatomia patologica potrebbe soccorrere e contribuire alla soluzione dei complessi problemi che si presentano.

Comunque allo stato attuale delle cose, e sulla base dei soli elementi che sarebbe possibile oggi utilizzare, non crediamo opportuno avanzare ipotesi, nè aprire discussioni: le une come le altre risulterebbero premature e non sufficientemente documentate.

LETTERATURA.

1. SCHIFF. *Untersuchungen zur Physiologie des Nervensystems*, 1885; *Lezioni di fisiologia del sistema nervoso encefalico*. Firenze, 1873.
2. EBSTEIN. Archiv f. exper. Path. u. Pharmac., 1874, II, pag. 183.
3. VULPIAN. *Leçons sur l'appareil vasomoteur*, vol. I, 1875.
4. MOGILNITZKY. Virchow's Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol., Bd. 257, 1925.
5. v. YJZEREN. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 43, pag. 181, 1901.
6. MARCHETTI. La Riforma medica, 1906.
7. DONATI. Archiv f. klin. Chirurgie, 1904; *Chirurgia dell'addome*. Torino, 1914.
8. DALLA VEDOVA. Atti della Soc. ital. di Chirurgia, 1900.
9. MOHR e STAEHELIN. *Trattato di medicina interna*, vol. III, p. II, pag. 198.
10. ALBERTONI. Lo sperimentale, 1878.
11. BROWN-SÉQUARD. Progrès méd., 1897.
12. SCHMINKE. Sitzungsber. d. physik. medic Gesellsch. zu Wurzburg, 1910.
13. KAWAMURA. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg., Bd. 109, 1911.
14. SCHUPFER. Il Policlinico, vol. VIII, 1906.
15. ROESSLE. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 25, 1912.
16. LICHTENFELD. *Die Ursachen des kronischen Magenschwurs*. Jena, 1912.
17. BRANCATI R. Il Policlinico, Sez. chirurgica, anno XXI, pag. 542 e 570, 1914. (Contiene una ricca bibliografia sull'argomento).
18. LO MONACO D. *Sulla fisiologia di alcune delle parti più interne e meno aggredibili del cervello*. Memorie della R. Accad. dei Lincei, 1910.
19. EWALD. Berl. klin. Woch., 1902.
20. BLOCH. Deut. med. Woch., 1905.
21. KOBAYASHI. Centralbl. f. Chirurgie, 1910.
22. TALMA. Zeitschr. f. klin. Med., 1890.
23. ZIRONI. Arch. f. klin Chirurgie, 1901

IV.

MANICOMIO PROVINCIALE DI ROMA
Direttore: Prof. AUGUSTO GIANNELLI

Un caso di esoftalmo pulsante bilaterale.

Dott. A. BIGONI, aiuto.

Ritengo opportuno pubblicare queste brevi note su di un caso di esoftalmo pulsante bilaterale dovuto ad una lesione traumatica, sia per la sua rarità, sia perchè le modalità d'insorgenza e di evoluzione di esso si prestano ad alcune considerazioni sulla sua patogenesi; considerazioni che possono avere importanza pratica nella cura chirurgica di tale malattia.

Cip. Amil., stimatore del Monte di Pietà, entrato nel Manicomio Prov. di Roma il 26 aprile 1924, imputato di uxoricidio e di mancato parricidio, dichiarato non responsabile per vizio totale di mente, ed internato con sentenza della Sezione di Accusa presso la Corte di Appello di Roma.

Padre alcoolista, madre nervosa, soggetta a turbe di natura isterica. Il paziente all'età di nove anni soffrì di tifo; nervoso, fin da giovane dedito agli abusi alcoolici. Il 24 giugno 1923, in uno stato di confusione allucinatoria da intossicazione alcoolica, dopo aver uccisa la moglie e ferita la figlia, si è sparato un colpo di rivoltella in direzione dell'orecchio destro. La cicatrice corrispondente al foro d'entrata è situata in vicinanza del bordo inferiore del condotto uditivo esterno. Non mi è stato possibile conoscere esattamente il

tragitto tenuto dal proiettile; la radiografia mette nettamente in evidenza la pallottola non deformata, conficcata nelle parti molli, dalla parte opposta del capo, dietro l'angolo della mandibola a sinistra, quasi sotto cute, mentre non ha dato indizi di lesioni delle ossa del cranio sia della base sia della volta.

Il malato afferma di non serbare ricordi degli avvenimenti che precedettero e seguirono immediatamente il fatto. Riprese coscienza il 25 giugno all'ospedale. Notò subito diplopia e paresi del facciale inferiore di sinistra; non ebbe altri disturbi della motilità nel campo dei nervi cranici, non paralisi o paresi degli arti. La diplopia andò rapidamente accentuandosi, e dopo pochi giorni, verso la fine del giugno, *l'occhio sinistro* cominciò a sporgere e la palpebra superiore ad abbassarsi al punto che la rima palpebrale rimaneva completamente chiusa; e se il P. voleva vedere con l'occhio leso doveva aprire le palpebre con le dita. La paralisi del facciale si attenuò fino alla scomparsa completa. In primo tempo il P. non avvertì cefalea, non ronzii od altri rumori endocranici; però l'esoftalmo aumentò al punto che nel giugno 1924 con il suo volume teneva divaricate le palpebre. (Vedi fig. 1 e fig. 2).

Da circa 8 mesi, e cioè dall'aprile 1925, si è accorto che anche l'occhio destro tende a sporgere in fuori (fig. 3), mentre l'esoftalmo sinistro non è aumentato, anzi presenta un lieve miglioramento. Il visus di ambedue gli occhi è andato progressivamente diminuendo, ed il malato avverte ora, specialmente nel silenzio della notte, un rumore di soffio, sincrono con i battiti cardiaci, localizzato vicino alla tempia sinistra.

Avendo tenuto in osservazione il malato per più di un anno, ed avendo notato nella sintomatologia alcune modificazioni corrispondenti ad una lenta evoluzione della malattia, esporrò prima i dati dell'esame obbiettivo rilevati sul malato nei primi giorni di degenza nel nostro Istituto e dopo renderò conto delle modificazioni verificatesi in secondo tempo.

Esame obbiettivo eseguito verso la fine d'aprile 1924. — Scheletro regolare, stato della nutrizione e sanguificazione buono, masse muscolari poco sviluppate. L'esame degli organi toracici ed addominali riesce negativo. L'occhio sinistro è fortemente sporgente dalla cavità orbitaria; la palpebra superiore ricade su di esso e lo ricopre totalmente. Sollevando la palpebra, si nota che la congiuntiva è fortemente iniettata; esiste chemosi rilevante. La palpebra inferiore molto congesta e chemotica è rovesciata all'esterno. Sono aboliti del tutto i movimenti del globo oculare all'interno ed all'esterno; sono appena accennati i movimenti di rotazione in alto ed all'esterno. L'asse dell'occhio è orientato all'interno ed in basso. L'occhio destro presenta una evidente deviazione del suo asse verso l'interno. I movimenti di esso sono possibili per quanto riguarda la rotazione in alto, all'interno ed in basso; non è possibile la rotazione all'esterno. Il corrugamento della fronte si compie validamente a destra, debolmente a sinistra. La costrizione delle palpebre è valida a destra; a sinistra, ove, come si è detto, la palpebra superiore è del tutto paretica, la costrizione non è possibile. Lieve *deficit* dell'orbicolare delle labbra a sinistra; la lingua è bene protrusa, mobile in tutti i sensi, animata da lievi tremori. Velopendolo mobile, ugula diritta. L'esame del linguaggio non mette in evidenza disartrie. Il tono ed il trofismo dei muscoli dell'arto superiore sono al di sotto della norma. Nulla da notare nell'atteggiamento. Si avvertono tremori fini delle mani protese. Movimenti attivi e passivi tutti possibili e completi. Anche gli arti inferiori, pur avendo tono e trofismo inferiori al normale, non presentano alterazioni nell'atteggiamento e nei movimenti attivi e passivi. Riflessi rotulei deboli, uguali. Alluci in flessione. Normali i riflessi cutanei. Corneale presente a destra, appena accennato a sinistra; congiuntivale mancante a sinistra, presente a destra. Pupille anisocoriche: s > d; a destra pronta la reazione alla luce, alla accomodazione ed alla convergenza.

Andatura normale. Nella stazione eretta ad occhi chiusi il malato ha qualche oscillazione in senso laterale.

Prove cerebellari negative; non aprassia.

Riflesso oculo-cardiaco: la compressione dei globi oculari fa diminuire il numero delle pulsazioni radiali (da 88 a 76).

Sensibilità tattile, dolorifica, termica normali. Normali la sensibilità vibratoria, il senso di movimento e quello di posizione. Stereognosi normale. È dolorosa la compressione delle branche del V. a destra.

Visus: O D = 1/3; O S = 1/6.

Udito: Rinne normale a sinistra. A destra ipoacusia notevole. Da questo lato è negativa la prova di Rinne.

Gusto normale; olfatto normale.

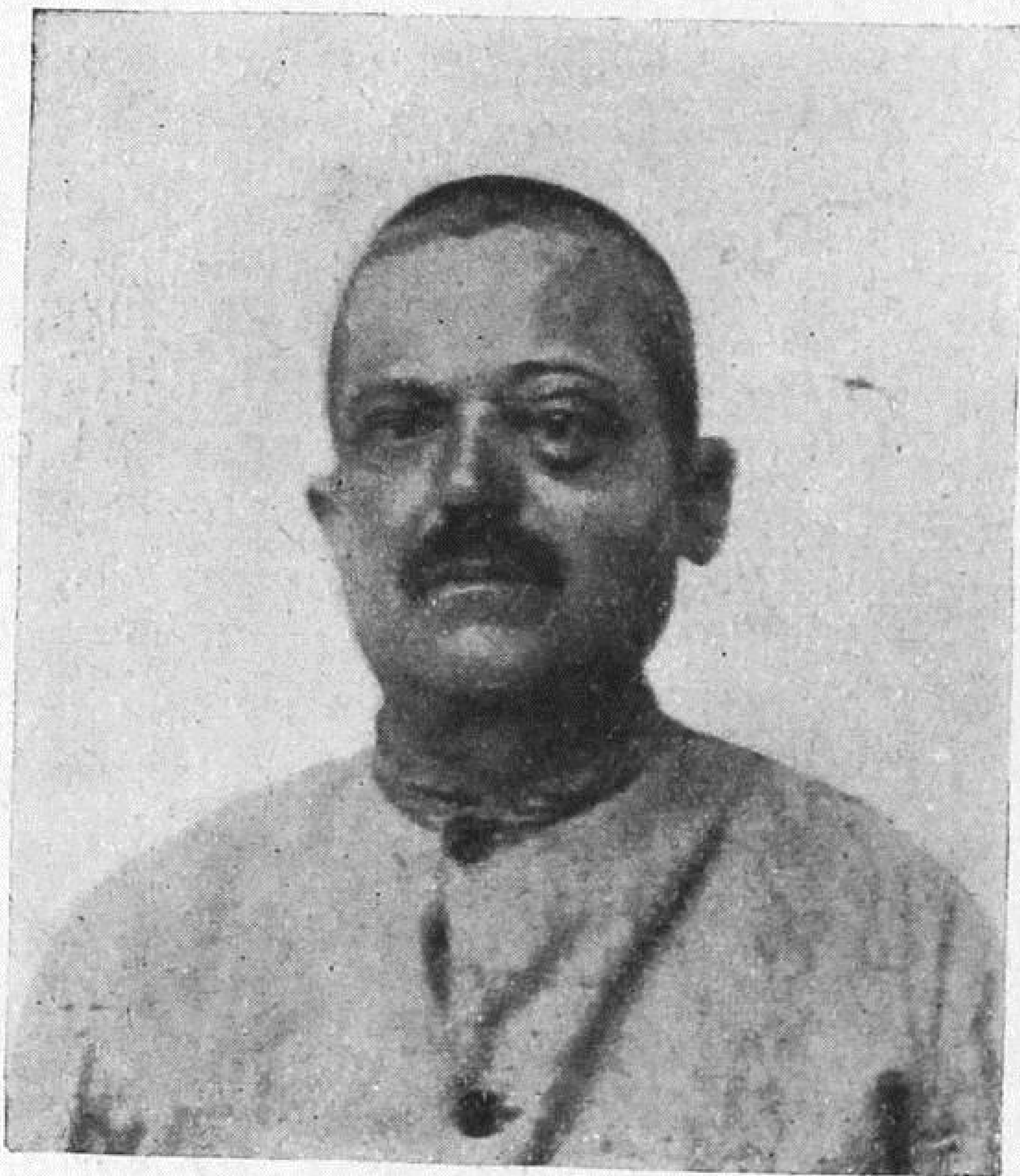


Fig. 1.

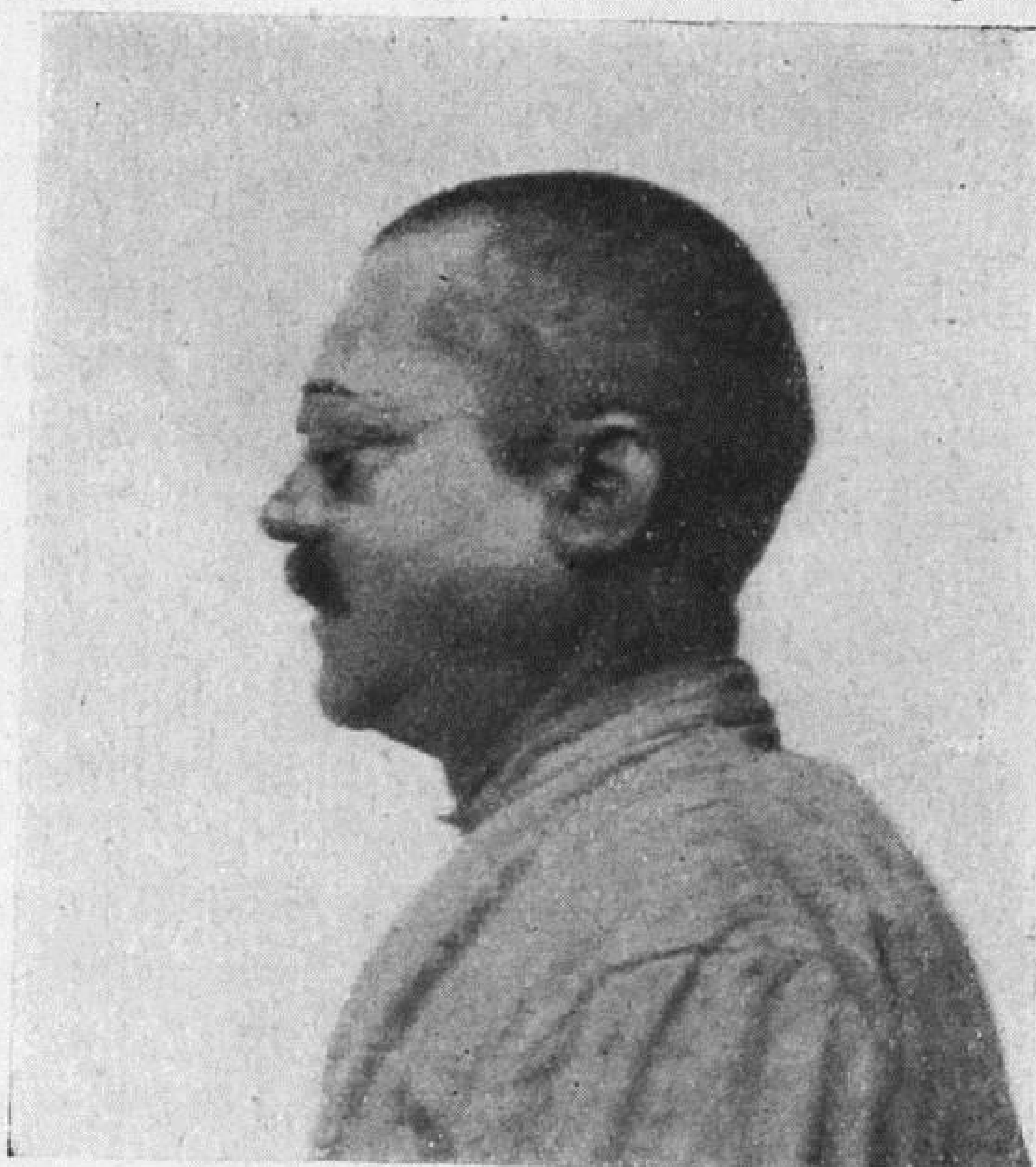


Fig. 2.

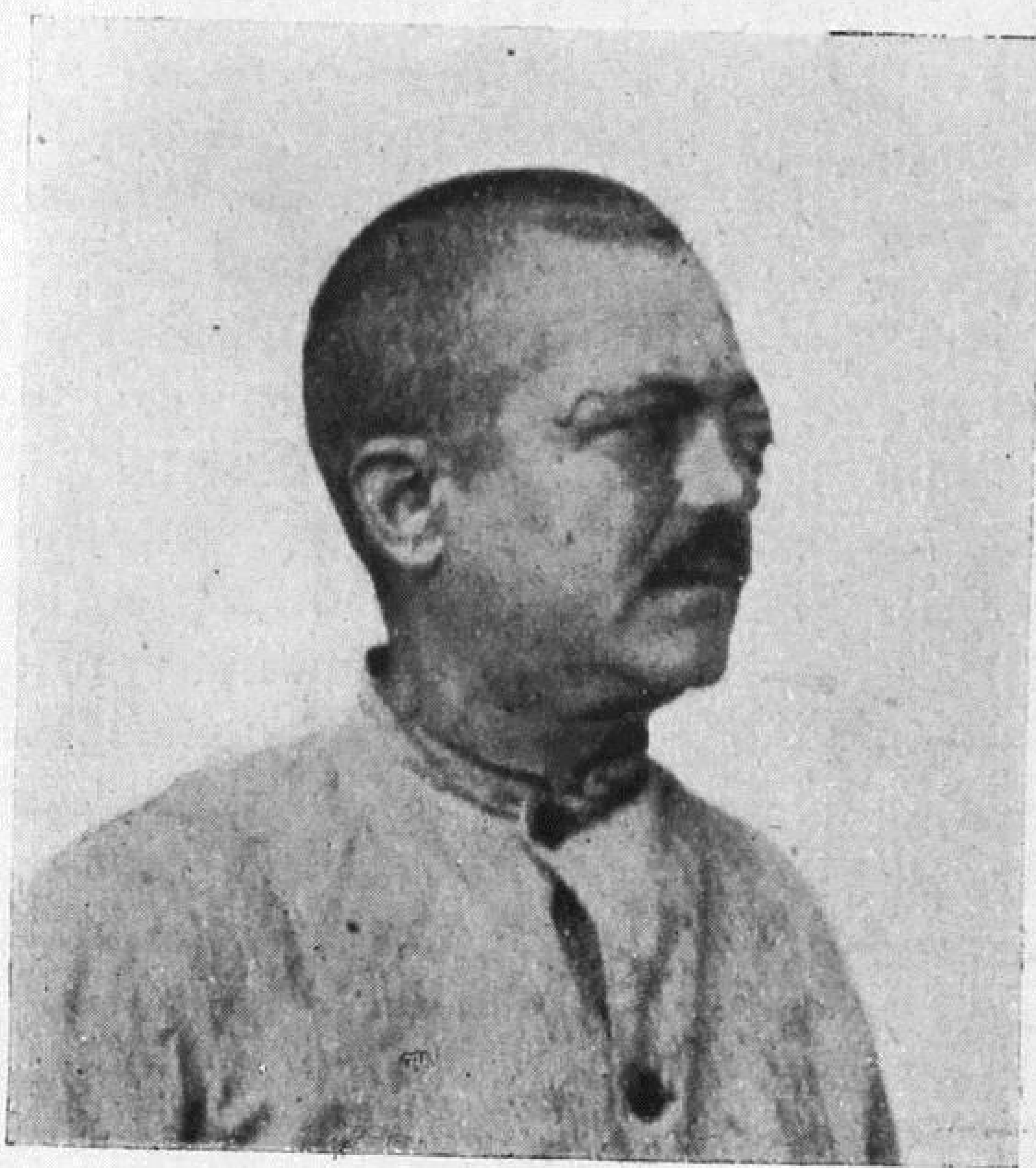


Fig. 3.

Urine: quantità emessa nelle 24 ore (media risultata dalla osservazione di circa un mese): 1000-1200 cmc. Densità normale. L'esame, ripetutamente eseguito, ha esclusa la presenza di albumina e zucchero in tutte le fasi della malattia.

La temperatura si è mantenuta costantemente normale.

Polso regolare ritmico: puls. 90.

Pressione arteriosa: 125 cmc. (Riva-Rocci).

Esame eseguito nel novembre 1925. — *Occhio sinistro*: l'esoftalmo sembra lievemente diminuito; è diminuita la congestione dell'organo. La palpebra superiore può essere sollevata ed abbassata con sufficiente prontezza. I movi-

menti del globo oculare sono impossibili all'esterno; sono possibili piccole escursioni in alto, all'interno, in basso. Il circolo venoso delle palpebre, della fronte, della radice del naso manifesta segni di ostacolo (fig. 2).

Occhio destro: lieve esoftalmo e lieve iniezione della congiuntiva oculare. Non chemosi. I movimenti del globo oculare sono possibili in alto, all'interno ed in basso; impossibili all'esterno; valida la costrizione delle palpebre. Segni d'ostacolo del circolo venoso delle palpebre e della fronte rivelato da turgore delle vene; presso l'angolo esterno dell'orbita si vede una piccola varice di una vena della cute (fig. 3).

Applicando lo stetoscopio sul bulbo oculare sinistro, si avverte un soffio sincrono con la pulsazione della radiale; meno intensamente, ma in modo ben netto, si ode detto soffio applicando lo stetoscopio sulla regione parietale al di sopra dell'orecchio; il soffio va gradatamente diminuendo praticando l'ascoltazione verso la fronte o verso l'occipite. A destra si avvertono gli stessi fenomeni nei punti sopra indicati: solamente il soffio, nella regione parietale destra al di sopra dell'orecchio, è più intenso che a sinistra. Il malato non accusa cefalea, dolori, senso di tensione ed altri sintomi subbiettivi, all'infuori del rumore sincrono con i battiti cardiaci a cui si è precedentemente accennato, e che è da lui avvertito specialmente di notte.

Esame del fondo dell'occhio: le metà temporali delle papille sono leggermente meno colorate delle metà nasali.

Visus: O D = 2/10; O S = 2/10.

Refrazione astigmatico ipermetropica: non migliora con correzioni di lenti — e +.

In base a quanto ho riferito si possono accertare i due seguenti fatti:

1) L'esoftalmo è insorto prima nell'occhio sinistro, poco tempo dopo il trauma; ha raggiunto rapidamente proporzioni notevoli, poi è rimasto stazionario, dimostrando in seguito tendenza ad un lieve miglioramento per lo meno nei sintomi accessori (ricomparsa dei movimenti della palpebra superiore, e, in parte, dei movimenti di rotazione del globo oculare, eccettuati i movimenti all'esterno).

2) Dopo più di un anno dalla comparsa dell'esoftalmo a sinistra, si è iniziato, però manifestandosi molto lentamente e con sintomi attenuati, l'esoftalmo dell'occhio destro.

Volendo studiare la patogenesi della malattia in questione, non si può fare a meno di accertare il comportamento dell'esoftalmo durante la compressione delle carotidi, trattandosi, con tutta probabilità, di un esoftalmo pulsante consecutivo ad aneurisma di uno dei due seni cavernosi.

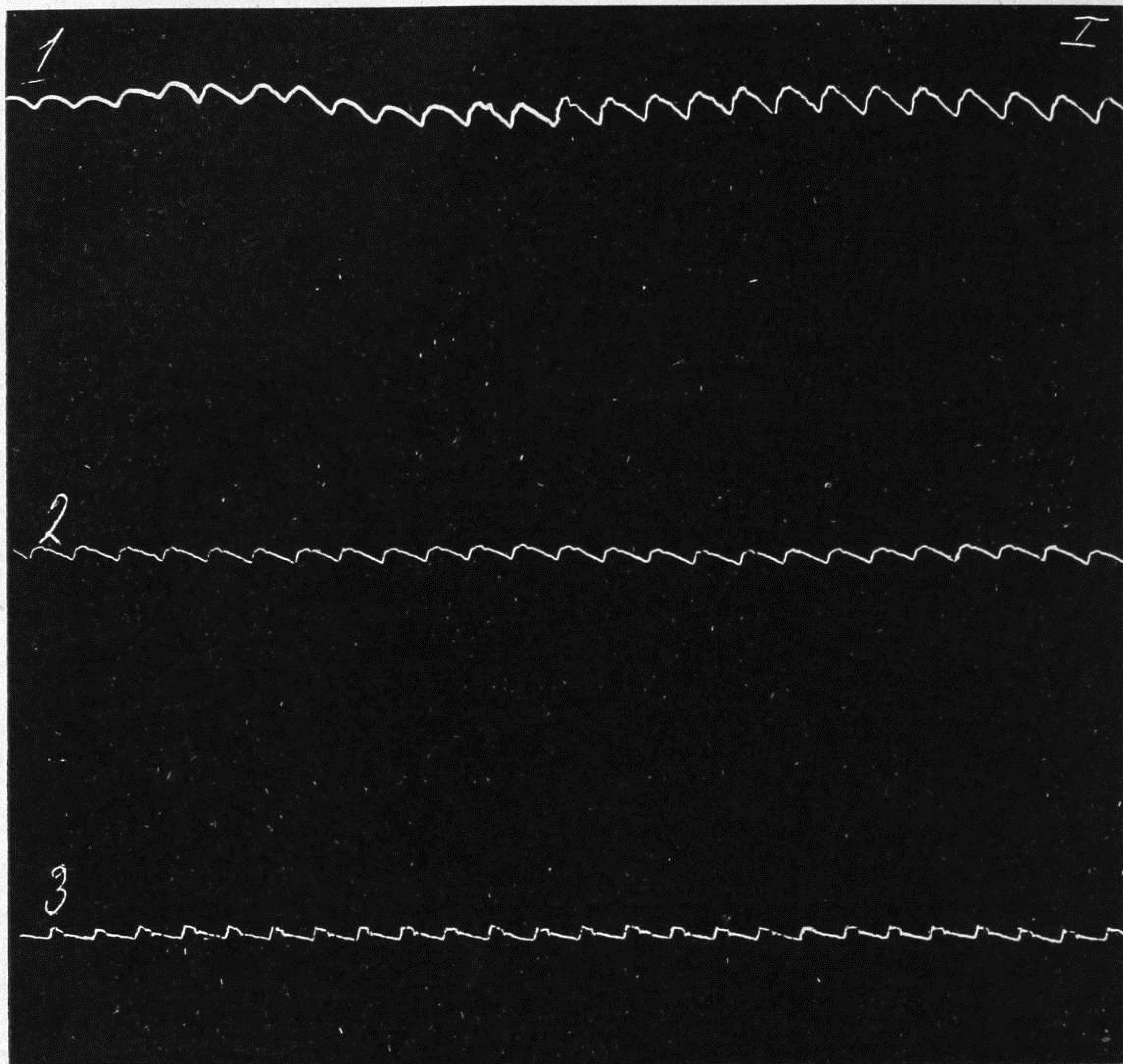
Com'è già stato dimostrato dal Giannelli e dal Margarucci (1), lo studio della compressione delle carotidi ha un'importanza capitale perchè, solo in base ad esso, si può fare la diagnosi di sede dell'aneurisma, e di conseguenza, dare l'indicazione precisa al chirurgo per la cura della malattia con un atto operativo.

Nel fare tale studio ho seguito in tutto la tecnica indicata dai due citati autori nel loro lavoro. Non ripeterò dunque le modalità di essa e darò soltanto i risultati degli esami, risultati che il lettore potrà facilmente desumere esaminando i tracciati.

---

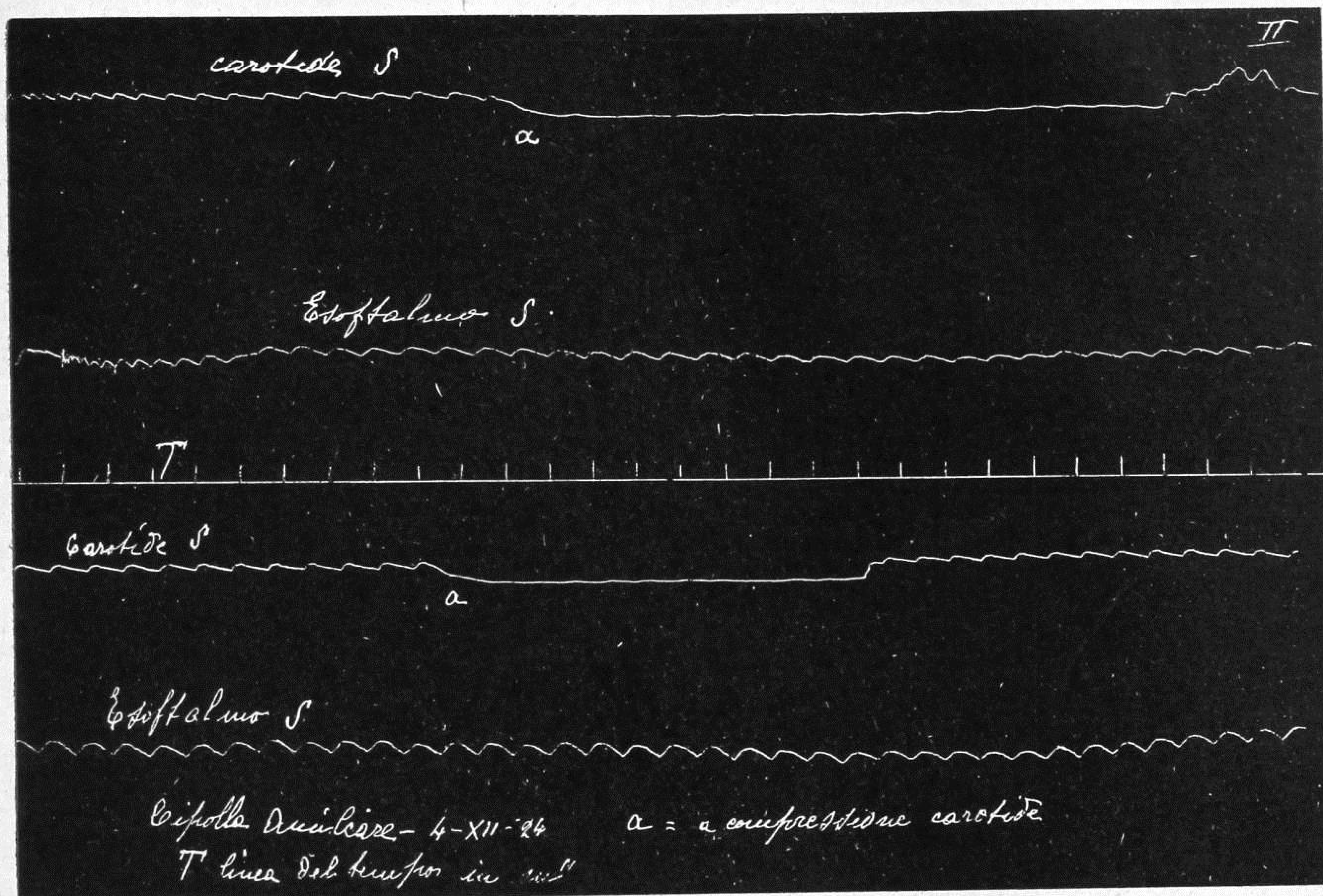
(1) Dott. O. Margarucci e dott. A. Giannelli. *La sfigmografia nell'esoftalmo pulsante.* Policlinico, Sez. medica, anno 1922.

TAVOLA 1.



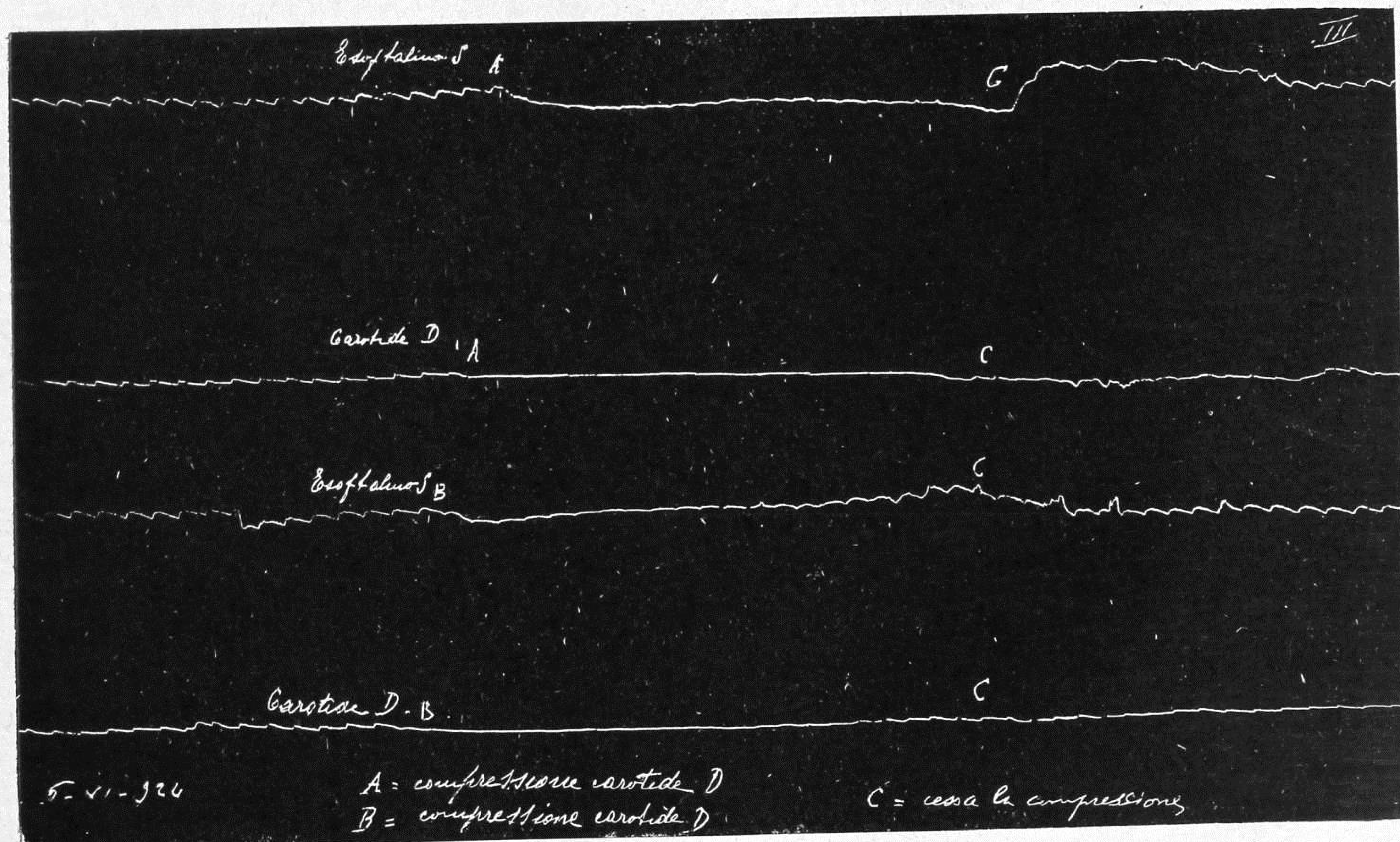
In alto, distinto con il numero I, tracciato della pulsazione dell'esoftalmo dell'occhio sinistro, preso isolatamente. In basso, distinti con i numeri 2 e 3, i due tracciati contemporanei dell'esoftalmo sinistro e di una delle carotidi (la destra). Si osservi la somiglianza dei due tracciati.

Tavola 2.



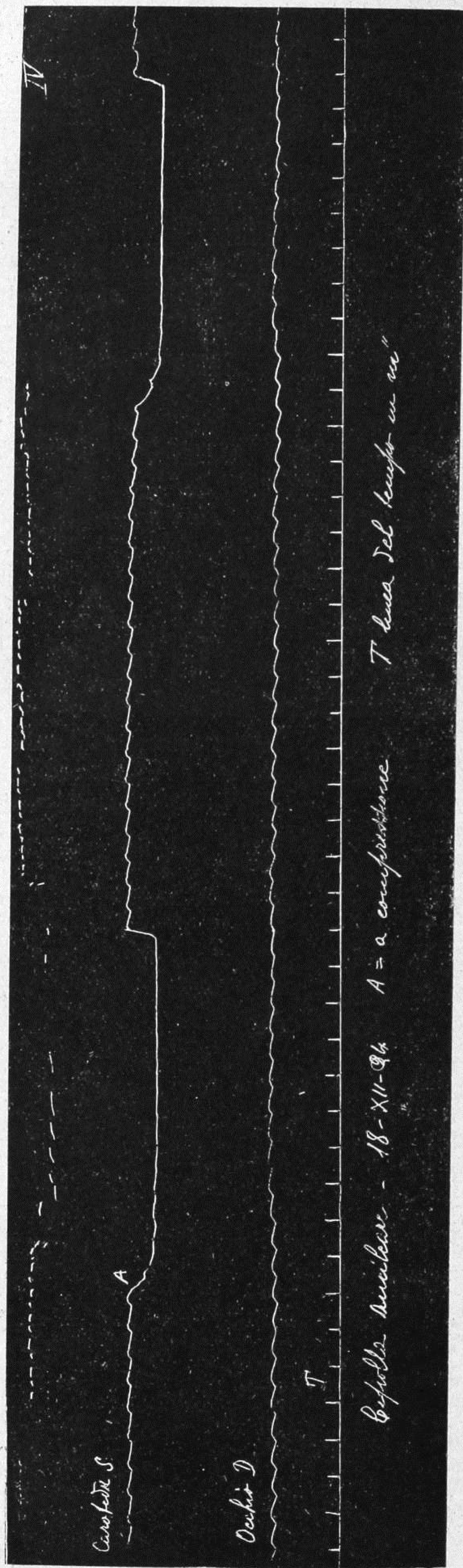
Tracciato contemporaneo delle pulsazioni dell'esoftalmo dell'occhio sinistro e della carotide sinistra. Ad un determinato punto, segnato con la lettera a, si vede la scomparsa delle pulsazioni della carotide, dovuta alla compressione di essa. Il tracciato dell'esoftalmo non subisce modificazioni. L'esperimento è ripetuto due volte. Nel mezzo la linea del tempo segnato in minuti secondi.

Tavola 3.



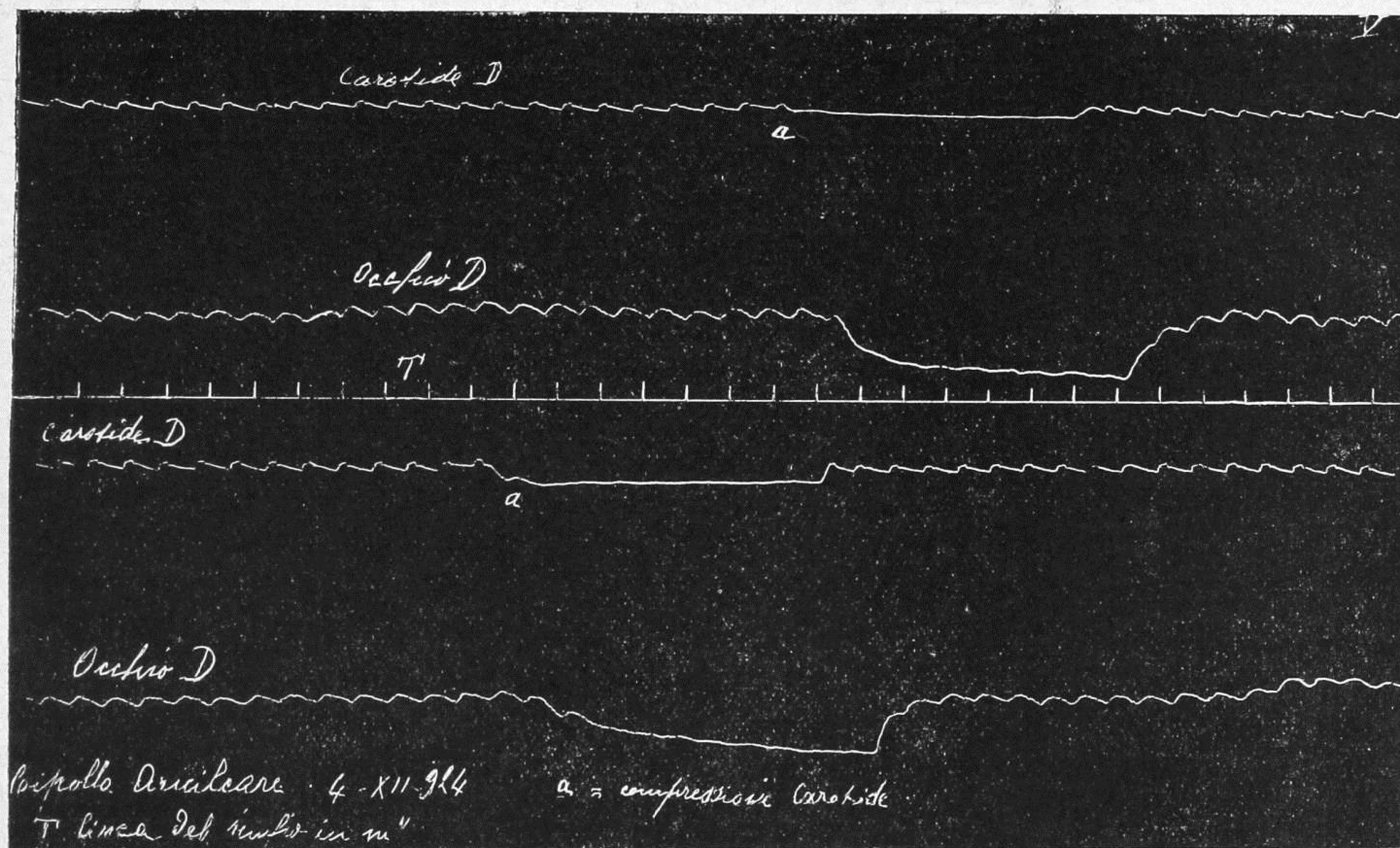
Tracciato contemporaneo delle pulsazioni dell'esoftalmo sinistro e della carotide destra. Ad un determinato punto, segnato con la lettera A, si ha la scomparsa contemporanea delle due pulsazioni, sia dell'esoftalmo che della carotide, scomparsa dovuta alla [illegible] di quest'ultima. L'esperimento è ripetuto due volte. Il punto C segna il

TAVOLA 4.



Tracciato contemporaneo delle pulsazioni dell'esoftalmo dell'occhio destro e della carotide sinistra; nel punto segnato con la lettera A, si vede la scomparsa delle pulsazioni della carotide; il tracciato dell'esoftalmo non subisce modificazioni. Il tempo è segnato in minuti secondi.

TAVOLA 5.



Tracciato contemporaneo delle pulsazioni dell'esoftalmo dell'occhio destro e della carotide destra. Nei punti segnati con la lettera *a* si vede la scomparsa delle pulsazioni dell'esoftalmo e della carotide, scomparsa dovuta alla compressione di quest'ultima. Tolta la compressione della carotide, ritornano le pulsazioni dell'esoftalmo e della carotide stessa. Il tempo è segnato in minuti secondi.

Gli sfigmogrammi indicano dunque chiaramente e senza ombra di dubbio i seguenti fatti.

1) La compressione della carotide sinistra non ha influenza sull'esoftalmo sinistro.

2) La compressione della carotide destra ne fa cessare le pulsazioni.

3) La compressione della carotide sinistra non ha infuenza sull'esoftalmo dell'occhio destro.

4) La compressione della carotide destra ne fa scomparire le pulsazioni.

Dai fatti sopra esposti, e dalla considerazione che è solo la carotide destra l'interessata nella formazione sia dell'esoftalmo sinistro sia di quello destro, si deduce logicamente la diagnosi: *aneurisma arterovenoso della carotide destra con il seno cavernoso destro.* Tale aneurisma ha esercitato in primo tempo la sua azione sul circolo venoso dell'occhio sinistro; in secondo tempo, e meno intensamente, anche sul circolo venoso dell'occhio destro.

*
* *

Il caso da me presentato offre alcune particolarità interessanti e di difficile spiegazione.

Come si può spiegare il fatto che l'esoftalmo sia insorto prima nell'occhio del lato opposto a quello in cui si trova l'aneurisma arterovenoso, e poi, a distanza di più di un anno, assai lentamente, si sia manifestato nell'occhio del lato omologo? Come spiegare il fatto che l'aneurisma del seno cavernoso destro possa ostacolare in primo tempo e gravemente il circolo della vena oftalmica sinistra, mentre logicamente avrebbe dovuto ostacolare prima il circolo della vena oftalmica destra che sbocca direttamente in detto seno, sede della lesione?

Nel caso presentato da Giannelli e da Margarucci il malato aveva subito l'asportazione dell'occhio destro, e gli AA. hanno giustamente arguito che *avrebbero dovuto trovarsi in presenza di un esoftalmo bilaterale del quale era loro dato di rilevare sòltanto quello di sinistra, per il semplice fatto che mancava l'occhio destro.* La supposizione era suffragata dal fatto, dimostrato dagli sfigmogrammi, che il contenuto orbitale di destra pulsava, e che tale pulsazione cessava con la compressione della carotide omologa. Deduzione giusta e nel caso loro molto probabile, ma non necessaria, perchè il caso da me presentato sta a dimostrare come possa verificarsi l'esoftalmo nell'occhio del lato opposto a quello ove ha sede l'aneurisma, ed assumere proporzioni imponenti (vedi fig. 1), mentre l'occhio del lato omologo può rimanere per lungo tempo normale.

Come spiegare dunque il meccanismo di una sintomatologia così complessa?

Gli sfigmogrammi dimostrano chiaramente come sia da escludersi la compartecipazione della carotide sinistra e conseguentemente del seno cavernoso di sinistra nella formazione dell'esoftalmo. D'altra parte è noto come i due seni comunichino fra di loro per mezzo dei seni intracavernoso anteriore ed intracavernoso posteriore. Il seno intracavernoso anteriore è il più cospicuo; i due seni circondano ad anello la base del corpo pituitario e formano il seno circolare o coronario, essendo in rapporto l'anteriore con la doccia ottica, il posteriore con il dorso della sella. Il seno intracavernoso anteriore sbocca nel seno cavernoso molto vicino al punto in cui la carotide, dopo aver seguito in questo seno la doccia ad S italica, prende una direzione dal basso in alto, e, passando dal lato mediale dell'apofisi clinoidea anteriore, attraversa la dura madre, per poi finire nei suoi rami terminali.

Nel caso da me preso in esame per l'azione del proiettile, o per quella molto più probabile di una scheggia ossea, si ha certamente una lesione della parete vasale in un punto del tratto intracavernoso della carotide destra. L'onda sanguigna viene così trasmessa al sangue contenuto nel seno cavernoso destro. Ora, tenendo presente le particolarità anatomiche della regione, e considerando che l'onda sanguigna è costretta a cambiare più volte di direzione per la configurazione ad S italica della carotide, può darsi che la lesione della parete vasale sia in un punto tale da favorire l'immettersi dell'onda sanguigna nel seno intracavernoso anteriore od in quello posteriore, e da permettere in tal modo il propagarsi di detta onda al seno cavernoso di sinistra. Viene ad essere ostacolato così il circolo refluo della vena oftalmica di sinistra più gravemente di quanto non sia ostacolato quello della vena oftalmica di destra. Insorge in tal modo in primo tempo, ed assume proporzioni rilevanti l'esoftalmo di sinistra; poi, in secondo tempo, aggravandosi tale disturbo del circolo, l'ostacolo fa sentire la sua influenza anche sulla vena oftalmica di destra, ed ha origine così l'esoftalmo dell'occhio destro.

Intendo di avere con quanto ho detto prospettata un'ipotesi che mi sembra accettabile, e non di avere del tutto spiegata una sintomatologia così strana e complicata. Ma, dato il fatto certamente dimostrato dagli sfigmogrammi, che la carotide sinistra non prende parte alla formazione dell'esoftalmo, ritengo che la spiegazione debba ad ogni modo ricercarsi in una serie e concatenazione di circostanze analoghe a quelle da me esposte.

Resterebbero da spiegarsi i fatti di paralisi dei muscoli oculari. La paralisi del retto esterno dell'occhio destro è comprensibile; anzi, data la sede della lesione, porta una conferma alla diagnosi. Infatti si sa che il VI paio attraversa il seno cavernoso dall'indietro all'innanzi; perciò si può comprendere come possa essere stato leso dalla stessa causa che ha lesa l'arteria, oppure possa essere gravemente disturbato nella sua funzione dalle mutate condizioni di pressione in cui si trova il seno cavernoso che attraversa. Meno facilmente si spiega la paralisi dei muscoli oculari di sinistra. Ma se si tien conto che in primo tempo tale paralisi ha colpito tutti i muscoli (fatto difficilmente spiegabile con un'unica lesione), e che in secondo tempo hanno co-

minciato a funzionare l'elevatore della palpebra superiore, e, per quanto in modo assai più limitato, il retto superiore, il retto interno ed il retto inferiore, e che questa ricomparsa della funzione ha coinciso con una lieve diminuzione dell'esoftalmo, o per lo meno con una decongestione di tutto l'organo, si può pensare che detta paralisi non sia dovuta a lesioni dei nervi, ma ad alterate condizioni di nutrizione dei muscoli, o ad una difficoltà meccanica, causata dalle rilevanti proporzioni dell'esoftalmo.

Il caso da me illustrato porta una nuova conferma all'importanza della sfigmografia dell'esoftalmo pulsante. Tale importanza è stata chiaramente dimostrata dal Giannelli e dal Margarucci: infatti solo in base agli accertamenti dati dagli sfigmogrammi fu possibile operare con felice successo il loro malato.

Nell'esoftalmo da me studiato la contraddizione fra sede della lesione e sintomatologia è ancora più evidente che non in quello studiato dai due citati autori; senza l'esame dell'influenza della compressione delle carotidi non sarebbe stato possibile fare con certezza la diagnosi di sede e molto probabilmente un operatore che non ricorresse a tale accorgimento diagnostico e volesse curare l'esoftalmo con la legatura della carotide, cadrebbe nell'errore in cui è caduto Krönlein (1), che in un caso di esoftalmo pulsante praticò la legatura della carotide comune omolaterale senza risultato ed ottenne la riduzione del tumore soltanto in seguito alla legatura della carotide del lato opposto; carotide che era certamente la sola responsabile della malattia.

---

(1) E. V. Bergmann, P. Bruns *Trattato di Chirurgia pratica*, vol. I, pag. 186.

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma. 1° Aprile 1927 Vol. XXXIV M (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO
Direttore: Prof. A. PEPERE

Il rene saturnino

Con considerazioni sulle nefrosclerosi vascolari.

Dott. FILIPPO BATTAGLIA, aiuto

Fra le alterazioni notevoli e multiformi, che il Pb determina nell'avvelenamento cronico, quelle renali occupano un posto preminente in quanto sono spesso esse che dànno l'impronta al quadro clinico del saturnino e ne causano, col determinarsi dell'insufficienza renale, la morte. Questo fatto ha richiamato già da molti anni l'attenzione del clinico, dell'anatomopatologo e del tossicologo e ricerche abbastanza numerose anatomo-cliniche e sperimentali sono state fatte per la conoscenza delle modificazioni funzionali ed anatomiche del rene nel saturnismo e del loro modo di iniziarsi ed evolvere fino a dare quello che comunemente si chiama il «rene grinzo saturnino».

Le turbe renali nel saturnismo sogliono essere fra le prime manifestazioni dell'intossicazione, anche se esse non richiamano l'attenzione del paziente: Giglioli (1), che esaminò la funzione renale di 274 operai esposti ad intossicazione da Pb, trovò albuminuria passeggera associata o non a cilindruria anche in 25 di essi, che non avevano ancora presentato alcun segno di saturnismo. Negli individui poi esaminati durante l'attacco di colica saturnina trova con Bezzola (2) ed altri in tutti i casi albuminuria persistente e in un'alta percentuale anche cilindruria e cellule renali.

Quali sono le alterazioni anatomiche che corrispondono a queste lesioni iniziali? Dipende dal cronicizzarsi di queste stesse lesioni, perdurando l'intossicazione saturnina, che si arriva al rene grinzo? O successivamente sopravvengono nuovi fattori che modificano con un meccanismo diverso e agendo su parti diverse dalle prime colpite la struttura e con essa la funzione renale?

I reperti anatomo-istologici e i giudizi su essi fondati, specie sul modo di evolvere delle lesioni, sono stati discordanti, spesso diametralmente opposti, fra gli AA., che dell'argomento si sono occupati da quando Lancereaux (3) mise in evidenza per primo la lesione renale nell'avvelenamento da Pb ad oggi.

Nella breve esposizione della letteratura, che riporto, risulta evidente tale discordanza.

Lancereaux nel 1862 nota per primo lesioni renali da Pb e contraddice Tanquerel des Planches (4), il quale aveva negato l'azione del Pb sui reni. Egli trova che l'epitelio dei tubuli è in gran parte distrutto e che la trama connettivale dell'interstizio è più abbondante. Successivamente Cornil dà il reperto istologico di un caso di rene grinzo saturnino in una pubblicazione di Ollivier (5). Dalla sua descrizione più dettagliata che non i cenni di Lancereaux si rileva come la sua attenzione fosse richiamata specialmente dalle lesioni dei vasi e del connettivo. Egli trova infatti accanto ad atrofia e degenerazione del parenchima, ispessimento della parete dei vasi della corteccia, strettezza del lume delle arterie, proliferazione dei nuclei delle anse glomerulari e iperplasia a chiazze del connettivo interstiziale. Mi sembra sia da mettere in rilievo come egli descrive le alterazioni delle arterie: « Les artères renales », egli dice, « sont toutes altérées; les parois sont épaissies de telle sorte que certaines ont la forme d'un tuyau rigide avec multiplication des éléments de tissus cellulaire et musculaire qui entrent dans leur structure. Sur des coupes transverselles elles se montrent sous l'aspect de cercles concentriques dont l'épaisseur a rétréci et presque obturé sur certaines d'entre elles leur canal central ».

Renaut (6) più tardi, occupandosi dell'intossicazione cronica da Pb, non apporta dati nuovi sulle modificazioni strutturali del rene saturnino, ma è il primo ad indicare un tale rene come « cirrotico » e la lesione come una « néphrite interstitielle atrophique ».

Particolari istologici dettagliati dà Hortolès (7) specie per quel che riguarda le modificazioni vasali, che secondo lui consistono in un primo tempo in una periarterite dei vasi intelobulari ricca di cellule e che successivamente diventa cicatriziale. Il processo periarteritico si estende al parenchima circostante, nel quale si addentrano cordoni connettivali dipartentisi dalle arterie. Oltre alla periarterite nota anche una endoarterite, che conduce a restringimento ed occlusione del lume vasale. Le lesioni vasali si estendono anche alle arteriole. Secondo Hortolès i fatti vasali costituiscono le alterazioni prime ed essenziali, le altre sono secondarie.

Il richiamo di Hortolès alle lesioni vasali diffuse e specialmente a quelle periarteritiche si riconnette alla concezione che si aveva allora dalla patogenesi del morbo di Bright per opera di Johnson (8) prima e di Gull e Sutton (9) dopo, i quali nella « arterio-capillary-fibrosis », cioè in una lesione vasale

diffusa, che consisteva, secondo loro, essenzialmente in un ispessimento della musculatura delle piccole arterie e capillari per deposito di sostanza ialina, vedevano la ragione e il modo di evolvere del processo. Qualche anno dopo il Leyden (10) accostandosi di più alle idee odierne, riconosceva invece le alterazioni vasali del rene grinzo saturnino per lesioni essenzialmente dell'intima «die arteriellen Gefässe», egli dice, «durch Endarteritis stark verengt zum Teil verschlossen».

Leyden oltre a ribadire il concetto della estesa lesione vasale come fatto notevole del rene grinzo saturnino, mette in evidenza anche una marcata infiltrazione riscontrabile nell'interstizio di tale rene.

Anche Geppert (11) richiama l'attenzione sulla lesione dell'intima delle arterie, che conduce alla occlusione di gran parte di esse e quindi all'atrofia dei glomeruli e del parenchima.

Nello stesso tempo Wagner (12) descrive 5 casi e Muschold (13) 2 casi di rene saturnino, senza apportare però alcun nuovo contributo all'istopatologia di esso, mentre Leyden (14) in una nuova osservazione nota che le lesioni vasali e glomerulari si riscontrano nel rene saturnino solo alla superficie dell'organo, ciò che rappresenta, secondo lui, una distinzione col rene aterosclerotico. Pedell (15) trova nella corteccia cordoni ampi cicatriziali con accumuli cellulari, omogeneizzazione dei glomeruli, degenerazione ialina delle piccole arterie, proliferazione dell'intima delle arterie di medio calibro e presenza di acido urico nei tubuli retti. Langhanz (16) descrive le alterazioni glomerulari nel rene saturnino come un ispessimento della parete capillare e con Thoma riporta l'obliterazione delle anse ad un semplice ispessimento della membrana basale.

Le lesioni vasali, come risulta da questi dati della letteratura erano quelle che avevano maggiormente richiamato l'attenzione dei vari ricercatori, i quali in essi vedevano il fatto principale e primo della patologia del rene nel saturnismo. Contro tale concezione Cornil e Brault (17) nel 1884 emettono il giudizio che la sclerosi renale nel saturnismo debba esser considerata come una «cirrhose glandulaire» in quanto, secondo loro, il tossico agendo sui parenchimi più che sui vasi determina una progressiva e lenta atrofia dei tubuli e successiva proliferazione connettivale. Questa concezione però non incontrò molto favore, infatti qualche anno dopo Gayler (18) nello studio di due casi ritorna a mettere in rilievo che la lesione principale sta nei vasi. Questa lesione consiste, secondo lui, in una endoarterite, che conduce all'occlusione del lume; essa colpisce poco i grossi vasi, molto invece i vasi medi e piccoli; Gayler cerca di classificare il rene saturnino e di mettere in rilievo i dati, che possono farlo distinguere dal rene aterosclerotico e dal rene da «nefrite cronica indurativa»; come dato distintivo dal rene aterosclerotico crede di vedere una notevole partecipazione della media dei vasi al processo degenerativo con scomparsa delle cellule muscolari ed ispessimento per deposito di sostanza omogenea e oltre a ciò una più spiccata proliferazione endoteliale delle anse glomerulari di quello che non si abbia nel rene aterosclerotico. Più difficile giudica la distinzione invece col rene da nefrite cro-

nica indurativa, per quanto, egli dice, sia possibile vedere nell'ispessimento della media delle arterie un carattere differenziale.

Luff (19) stabilisce un confronto tra rene uricemico e rene da saturnismo cronico e viene alla conclusione che le stesse alterazioni si trovano nei due reni. Lo stesso confronto vien fatto da Minkowski (20) e anch'egli viene alla stessa conclusione di Luff, mettendo inoltre in evidenza che anche la patogenesi è uguale nei due reni. Müller (21) nota che l'avvelenamento da Pb danneggia tutte le parti del rene, ma specie i vasi, d'onde egli giudica che il rene saturnino sia da ascrivere alle forme angiosclerotiche, anzi, secondo Müller, l'ispessimento delle pareti vasali e la strettezza del loro lume come si riscontrano nel rene saturnino difficilmente si hanno nelle altre forme angiosclerotiche. Müller richiama poi l'attenzione sul fatto che il decorso del rene saturnino che generalmente è cronico, può assumere qualche volta un decorso subcronico e presentare un quadro anatomico simile a quello del grosso rene bianco con inizio di raggrinzamento. Perussia (22) studia istologicamente 4 casi di rene saturnino: trova alterazioni vasali gravi in due casi, lievi in uno e del tutto mancanti nel quarto; le alterazioni tubulari erano invece spiccate in tutti e quattro i casi. Questo reperto lo porta al giudizio che la istogenesi della nefrite saturnina va intesa come un processo in un primo tempo di degenerazione epiteliale, cui poco a poco segue l'atrofia del parenchima e la consecutiva sclerosi del tessuto per proliferazione abnorme di connettivo. Contemporaneamente, ammette il Perussia, il Pb porta la sua azione dannosa sui vasi e specialmente su quelli di minor calibro conducendo successivamente ad atrofia e sclerosi di gran parte dei glomeruli; l'alterazione vasale però si manifesta tardivamente in rapporto alla maggiore resistenza opposta dai vasi verso l'agente tossico. Così il Perussia ammette che per quanto le lesioni vasali siano tardive, tuttavia contribuiscono ad aggravare le condizioni del rene nel senso che esse, sottraendo a singoli territori di parenchima la nutrizione, possono impedire quei fatti di riparazione di cui l'epitelio sarebbe capace e ne accelerano la distruzione.

Giglioli (23) studia istologicamente 9 casi di rene saturnino e viene alle stesse conclusioni istogenetiche del Perussia. Lo stesso fa Pincherle (24), il quale nota inoltre in reni notevolmente danneggiati per la sclerosi fatti di glomerulite intra ed extracapillare.

Paviot (25) invece giudica che la lesione abbia sede nel connettivo interstiziale della corteccia e che le alterazioni tubulari siano secondarie quando esse si riscontrano, potendo anche mancare. Dànno anche preminente importanza alle lesioni vasali Brogsitter e Wodarz (26). Questi autori, come già prima di loro avevano fatto Luff e Minkowski, stabiliscono un confronto fra le lesioni del rene saturnino e quelle del rene uricemico. Esaminano 5 casi di rene saturnino e 9 di rene uricemico e trovano in tutti lesioni vasali generalizzate dai grossi ai più piccoli vasi arteriosi e venosi. Nelle grosse arterie notano la muscolare notevolmente ipertrofica, l'intima ispessita, l'elastica interna irregolarmente lamellata; nei piccoli vasi, ispessimento dell'intima dipendente da formazione di masse ialine fra le fibre elastiche, che sono aumentate. Queste lesioni vasali e così anche dei fatti infiammatori vengono riscontrati da Brogsitter e Wodarz nella stessa misura nel rene saturnino e

in quello uricemico, invece notano che le alterazioni tubulari sono maggiori nel rene uricemico.

Per Pinard (27) la sclerosi si inizia nella *cortex corticis* e si propaga gradualmente verso l'ilo, d'onde le lesioni corticali assumono la forma triangolare con la base alla superficie dell'organo. Le alterazioni tubulari (ispessimento e sclerosi della membrana propria, atrofia dell'epitelio) sono per questo A. primitive mentre le arteriole non sono lese che tardivamente e secondariamente e « meraviglia, egli dice, nel rene saturnino, ciò che lo distingue dalle nefriti interstiziali atrofiche, che la maggior parte dei glomeruli sono integri o almeno è integro il fascio vascolare e la lesione è limitata abitualmente alla capsula di Bowmann e solo più tardi circonda e invade il fascio vascolare ». Egli conclude che, se è eccessivo il dire che la nefrite saturnina è una nefrite epiteliale, è certamente inesatto il dire che essa è una nefrite arteriale. Concezione questa nel suo insieme sostenuta anche, come avanti notavo, da Perussia, Giglioli e Pincherle.

Löhlein (28) include il rene grinzo saturnino fra le forme di nefrosclerosi di origine vascolare. È da notare che fra i casi di rene grinzo saturnino da lui esaminati ne trova uno nel quale « istologicamente, egli dice, la diagnosi differenziale fra glomerulonefrite cronica con grave aterosclerosi delle arteriole o una sclerosi vascolare di alto grado non posso stabilire ». In un altro caso, in cui si era avuta la morte per uremia, egli trova la maggior parte dei tubuli quasi completamente intatti e i glomeruli con capsula sottile e con capillari contenenti sangue, mentre esisteva una lesione grave delle arteriole. L'importanza di quest'ultimo caso viene messa in maniera speciale in evidenza da Löhlein, in quanto servirebbe a dimostrare che esistono casi in cui sotto la forma anatomica pura di ipertonia si mascherano forme maligne con danno funzionale notevole. Ciò a sostegno della tesi sostenuta da lui sulla nefrosclerosi vascolare maligna in genere e contro la concezione di Volhard e Fahr (29). Secondo questi ultimi AA. il rene grinzo maligno con notevole disturbo funzionale si distingue dalla forma benigna puramente ipertonica, dalla quale deriva, perchè all'arterosclerosi pura dei piccoli vasi, che caratterizza la forma benigna, si aggiunge un quid infiammatorio o degenerativo (« entzündlicher oder degenerativer Faktor »). L'aggiungersi di questo nuovo fattore fa precipitare le condizioni del rene d'onde il nome di forma combinatoria maligna (« Kömbinationsform, maligne Nefrosclerose »). Löhlein esclude il fondamento di questa concezione, l'azione patologica, cioè, di un quid nuovo infiammatorio (o degenerativo) che sopraggiunge in un rene con lesioni vascolari e giudica che la patogenesi della forma di sclerosi maligna stia solamente nell'arterosclerosi diffusa delle arteriole secondo il concetto di Jores (30), a cui in fondo risale il merito di aver messo in luce assieme coi suoi collaboratori (Prym (31), che nella nefrosclerosi i fatti aterosclerotici stanno a fondamento del processo (è da ricordare però che prima di lui Ziegler (32) vide nell'arterosclerosi dei vasi renali la causa della nefrite interstiziale cronica, secondo la denominazione allora usata). Con Paffrat (33) successivamente ribadisce Jores questo concetto escludendo anche lui il carattere infiammatorio delle lesioni, che si hanno nella « Kömbinationsform » di Volhard e Fahr. Ora secondo Löhlein la diffusione della lesione delle ar-

teriole, che dà da sola il carattere di malignità nelle nefrosclerosi vascolari maligne in genere, può condurre all'insufficienza renale per danno delle parti funzionanti in un tempo diverso nei vari casi, si può avere così uno stadio blando, che preceda quello dell'insufficienza, di durata diversa. Appunto come esempio di prostadio blando di una certa durata, Löhlein cita un caso di rene grinzo saturnino, nel quale egli trova aterosclerosi delle arterie d'ogni calibro, specialmente notevole nelle arteriole e lesioni glomerulari d'intensità varia nei vari punti.

Dunque Löhlein include il rene grinzo saturnino fra le nefrosclerosi vascolari, secondo il concetto suo sopraesposto, e nelle quali il decorso può essere vario.

Per Volhard (34) il rene saturnino all'inizio, nella forma acuta in connessione specie con le coliche, va considerato come quello della eclampsia gravidica, cioè come una glomerulonefrite con fatti nefrotici, e il rene da saturnismo cronico uguale per quadro clinico ed istologico al rene grinzo secondario, nel quale le lesioni vasali consistono essenzialmente in una forte proliferazione dell'endotelio (endoarterite obliterante). Nell'identità, secondo il suo giudizio, del quadro clinico e anatomo-istologico di queste due forme vede Volhard un dato prezioso, che parla in favore della sua concezione sulla genesi della glomerulonefrite, che sarebbe dovuta all'ischemia dei glomeruli; concezione questa, alla quale recentemente Kuczynski (35) ha cercato di portare un contributo e di dare una più sicura base anatomica. In questo senso, secondo Volhard, il saturnismo è la sola malattia, nella quale gli spasmi vasali ripetuti e consecutiva anemia glomerulare con ogni verosimiglianza possono dare la spiegazione della genesi della nefrite. Egli critica perciò il giudizio di Löhlein e dice che i casi di rene saturnino descritti da questo come rene grinzo primario rientrano invece nel quadro delle nefriti croniche.

Fahr (36) si associa a Volhard per quello che riguarda lo spasmo vasale con danno del parenchima in coincidenza delle coliche saturnine, ma non include il Pb fra gli agenti etiologici della glomerulonefrite e quando si tratta di classificare il rene grinzo saturnino, egli si allontana completamente dal giudizio di Volhard e assegna quello fra le nefrosclerosi vascolari e più precisamente fra le sclerosi maligne, fra quelle sclerosi cioè, che secondo la concezione sua e di Volhard, costituiscono la « Kombinatiosform ». Fahr nota la divergenza di vedute per quello che riguarda il rene grinzo saturnino fra lui e Volhard e mette a tal proposito in evidenza il suo giudizio, che, cioè, nel rene grinzo saturnino « handelt es sich um eine Affektion, die vorzugsweise die Arteriolen und erst *sekundär* die Glomeruli angreift » e aggiunge che se alcuni glomeruli presentano modificazioni come nella glomerulonefrite cronica, tuttavia il quadro nel suo insieme è diverso e del resto queste stesse modificazioni glomerulari si possono riscontrare in ogni nefrosclerosi vascolare qualunque ne sia l'etiologia.

Anche l'esperimento, col quale si è cercato d'indagare l'azione del Pb sui reni, ha dato risultati discordanti in mani diverse. Così Ollivier trova nelle sue ricerche su conigli, cani, cavie e gatti alterazioni, che giudica causate dall'azione diretta del Pb sul parenchima con degenerazione dell'epitelio dei tubuli contorti e glomerulite e nota ancora che secondariamente si ha

proliferazione del connettivo nella corteccia renale fra i tubuli e lungo i piccoli vasi.

Charcot e Gombault (37) provocano intossicazione lenta in cavie e da queste ricerche vengono anche loro alla conclusione che il Pb colpisce dapprima l'epitelio e che secondariamente si ha proliferazione connettivale, la quale comincia in vicinanza dei tubuli con alterazioni epiteliali più marcate. Hoffa (38) intossica i conigli e cavie per un periodo di 21 a 120 giorni e trova modificazioni macroscopiche solo nei reni di animali più a lungo trattati con Pb, e cioè, diminuzione di volume e fine granulosità della superficie. Istologicamente trova glomerulite ed alterazioni vasali, sulle quali egli richiama la sua attenzione come sulla causa delle altre modificazioni patologiche e specie della sclerosi progressiva. Coen e D'Aiutolo (39) trovano in conigli trattati con Pb fino a 153 giorni una glomerulonefrite, che conduce lentamente all'atrofia dei tubuli e fatti progressivi e regressivi nei vasi, rappresentati da moltiplicazione dell'endotelio e, in animali più a lungo trattati, anche di altri elementi delle pareti e da degenerazione ialina delle pareti stesse dei vasi e anche, a volte, questi occlusi da masse ialine. Trovano infine che la proliferazione connettivale è tardiva

Jores (40) non ottiene in conigli notevoli lesioni epiteliali e nemmeno dei vasi, tolta una dilatazione del lume di questi. Trova proliferazione connettivale in un solo coniglio sopravvissuto 15 mesi all'avvelenamento. Gilbert (41) esperimenta su cavie e trova lesioni epiteliali, che vanno fino alla necrosi, iperplasia connettivale ed ispessimento notevole della parete dei vasi.

Ricerche sperimentali sono state fatte anche da allievi del Devoto (42), il quale sui dati sperimentali della sua Scuola conclude che il Pb nei cani suscita alterazioni di diversa natura ed intensità a seconda della quantità di piombo somministrata ed in rapporto alla resistenza dell'animale. « Si può, egli dice, in animali della stessa specie determinare una nefrite acuta ed una nefrite indurativa. Esempi classici di quest'ultima si ottennero in cani trattati con piccole dosi di Pb e a lungo ».

Dai dati della letteratura suesposti si vede come reperti e sopratutto concezioni da essi tratte siano disparatissimi fra i vari AA. ed è notevole il fatto che perfino Volhard e Fahr, di cui è nota la lunga collaborazione sulla patologia renale, a proposito del rene saturnino esprimano giudizi opposti: per Volhard si tratta di un rene grinzo secondario da glomerulonefrite cronica, per Fahr invece di una nefrosclerosi vascolare.

Tenendo in conto relativo le osservazioni di antichi AA., le cui interpretazioni e giudizi sono da mettere in rapporto naturalmente con le concezioni, che allora si avevano della patologia renale in genere e del rene grinzo in ispecie e che oggi non possiamo accettare, dall'insieme risulta che alcuni AA. (fra i più recenti: Perussia, Giglioli, Pinard) vedono nella lesione dell'epitelio il fatto principale e mettono la istogenesi del rene grinzo saturnino in diretto rapporto coll'atrofia dei tubuli e successiva proliferazione del connettivo e così si accostano più o meno alla concezione di Cornil e Brault, i quali vedevano nel rene grinzo saturnino una « cirrhose glandulaire », altri (fra i più recenti: Löhlein, Brogsitter e Wodarz, Fahr) vedono nelle lesioni

vasali il fatto principale e primo e quindi considerano il rene grinzo saturnino fra le nefrosclerosi vascolari. Val la pena solo di accennare che le lesioni vasali per quest'ultimi sono essenzialmente di natura aterosclerotica e che i fatti di periarterite descritti dagli antichi autori, che si occuparono del rene saturnino, non hanno ormai ragione di esser considerati come tali, ciò che vale, del resto, non solo per il rene saturnino, ma per le nefrosclerosi vascolari in genere.

Del tutto isolata rimane poi la concezione di Volhard, il quale, come sopra ricordavo, considera il rene grinzo saturnino come un rene grinzo secondario da glomerulonefrite cronica.

La disparità dei giudizi mi ha indotto a studiare l'argomento, specie per quel che riguarda la patogenesi della sclerosi, avendo a disposizione un così largo materiale di rene saturnino, quale finora non è stato ad alcuno possibile raccogliere (1).

I casi da me studiati sono 31, di cui 20 di rene grinzo saturnino con morte per insufficienza renale e 11, che si riferiscono a operai esposti ad intossicazione da Pb, in 8 dei quali si erano avute coliche saturnine e in uno gotta saturnina e tutti e 11 con manifestazioni cliniche più o meno spiccate di lesione renale: di essi nove morti per cause indipendenti da una insufficienza funzionale del rene, e due per uremia, ma con un quadro anatomo-clinico diverso da quello dei primi 20 casi.

Il reperto anatomo-istologico dei primi 20 casi è nel carattere fondamentale delle lesioni uguale in tutti, si riscontrano però da caso a caso delle differenze. Le maggiori differenze si hanno nel reperto macroscopico: così da un volume normale dell'organo, come si ha in qualche caso, si trovano tutte le gradazioni fino ad un volume press'a poco uguale a metà o meno del normale. Rispettivamente il peso presenta le stesse differenze e si riscontrano le stesse gradazioni fino al peso di gr. 70 del rene destro, che è generalmente il più piccolo. La consistenza è anch'essa più o meno aumentata; l'arteria renale è ispessita con elasticità diminuita in qualche caso, di aspetto normale nel maggior numero dei casi. La capsula è ispessita, svolgibile, ma non in tutti i casi e non su tutta la superficie per aderenze con tratti depressi della superficie corticale. La superficie sottocapsulare presenta generalmente un colorito grigiastro o grigio-rossastro ed è granulosa. La granulosità è a piccoli granuli, ora uniforme, ora con differenze nella grossezza dei granuli nei vari punti della superficie. Su questa si notano spesso minute cisti. Al taglio le due sostanze e specialmente la corticale sono ridotte di spessore e di colorito grigiastro: la riduzione è marcatamente ineguale nei vari punti. I limiti fra le due sostanze sono ben riconoscibili in rari casi, essendo generalmente e notevolmente confusi. Alla riduzione della sostanza renale corrisponde per lo più un aumento del tessuto adiposo della pelvi. I vasi recisi

(1) In parte il materiale fu da me raccolto da autopsie occorse in quest'Istituto di Anatomia patologica, in parte mi fu permesso di utilizzare quello del museo della Clinica delle malattie professionali di Milano. Per ciò e per essermi stato anche cortesemente concesso di consultare le cartelle cliniche dei vari casi, appartenenti quasi tutti ad individui, che furono degenti in quella Clinica, sento il dovere di esprimere qui i più sentiti ringraziamenti all'illustre prof. Devoto, Direttore della Clinica stessa.

sono sempre ben evidenti sulla superficie di taglio, sulla quale sono procidenti e beanti.

La differenza fra i vari casi del reperto macroscopico, specialmente per quel che riguarda volume e peso, che, paragonando i casi estremi, è notevolissima, dimostra il valore relativo di esso nella valutazione dell'entità della lesione dell'organo, tenendo presente che dal punto di vista funzionale ci troviamo di fronte a reni uguali, in quanto tutti i casi hanno presentato la stessa sindrome clinica e in tutti si è avuta la morte per uremia.

Molto più importante ed istruttivo è il reperto istologico, che merita perciò di essere riferito partitamente per ogni caso.

Osservazione I (Autopsia N. 817, a. 1926, Ist. Anat. Pat.). — U. di 48 a., verniciatore. Non coliche. Sintomi subbiettivi di uremia. Ipertensione, azotemia, edemi agli arti e alla faccia. Urine: albumina 1 ‰, peso specifico basso, numerosi cilindri ialini e granulosi.

Diagnosi anatomica. — Rene grinzo (1); modica aterosclerosi aortica; ipertrofia del cuore; pleurite e pericardite fibrinosa. Rene sin. gr. 100; rene d. gr. 95.

Reperto istologico. — Grosse arterie con modica ipertrofia dell'elastica interna. Notevole aumento di spessore delle pareti dei vasi medi e piccoli-lume di questi ristretto o addirittura occluso. La parete di tali vasi è spesso di aspetto ialino uniforme o lamellata in preparati colorati con ematossilina-eosina. Le fibre elastiche sono notevolmente iperplastiche e formano dei cerchi irregolarmente concentrici, fra i quali si nota della sostanza ialina. Spesso si osserva anche degenerazione grassa di tratti di parete nei vasi medi; essa è poi notevole nelle arteriole. Vaste zone di sclerosi, nelle quali i glomeruli sono completamente ialinizzati o con capsula notevolmente ispessita ed anse anemiche. In alcuni di quest'ultimi si nota discreta quantità di grasso nelle anse, alcune delle quali sono ialinizzate e riunite alla capsula per mezzo di epitelio capsulare, che è qui pluristratificato. In qualche glomerulo si ha aumento dei nuclei delle anse, specie nelle anse attigue ad altre ialinizzate dello stesso glomerulo. Infiltrazione attorno a qualche glomerulo ialinizzato o a tubuli atrofici. Nei tratti non sclerotici mancano gli infiltrati, i glomeruli si presentano ipertrofici e con capsula sottile, i tubuli di ampiezza superiore alla norma fino ad assumere aspetto cistico. In quest'ultimi l'epitelio è basso, quasi di apparenza endoteliale. Frequenti granuli grassosi si riscontrano negli epiteli. In un discreto numero di tubuli si notano cilindri; in tali tubuli per quanto non dilatati, spesso l'epitelio è marcatamente basso.

Osservazione II (Autopsia N. 353, a. 1924, Clin. mal. prof.). — U. di 64 a., tipografo. Fu in ospedale sei anni prima della morte per nefrite ed esiti di emorragia cerebrale (emiparesi destra). Ipertensione; azotemia; non edemi. Urine: peso specifico basso; tracce di albumina.

Diag. anat. — Rene grinzo; aterosclerosi grave diffusa; ipertrofia cardiaca; edema polmonare; fatti degenerativi dei parenchimi. (Non aperto il cranio).

Reni diminuiti di peso: manca il peso esatto.

Rep. ist. — Notevole aumento di spessore della capsula del rene; estesa e marcata atrofia del parenchima fino alla completa scomparsa di esso e sostituzione con connettivo in massima parte sclerotico alla *cortex corticis.*

(1) La lesione renale nella diagnosi anatomica, viene diversamente indicata dai vari settori succedutisi nella Clinica delle malattie professionali di Milano negli anni che precedettero la fondazione dell'Università, come risulta dai reperti di autopsia, di cui per i casi raccolti nel museo di quella Clinica riporto qui l'epicrisi. Per evitare denominazioni fra loro diverse per indicare la stessa cosa, e del resto fedele alla descrizione macroscopica dei reni, adopero per questi casi, come per quelli da me raccolti in quest'Istituto di Anatomia patologica, la denominazione generica di «rene grinzo» che si riferisce al solo dato macroscopico più evidente, senza pregiudicarne la natura.

Più profondamente nella corticale l'aumento del connettivo si va rendendo meno sensibile, però a tratti si addentrano nel tessuto corticale partendosi dalla *cortex* delle zone sclerotiche, che per la loro forma ricordano le cicatrici da infarto. Le grosse arterie presentano modica ipertrofia dell'elastica interna. Le arterie medie hanno pareti notevolmente ispessite, qualcuna presenta dilatazione del lume, che è anche di forma irregolare per ectasia in uno o più punti della parete, ma generalmente il lume è notevolmente ristretto. Si nota inoltre in esse iperplasia notevole delle fibre elastiche ora disposte concentricamente ora irregolarmente slaminate; fra le fibre elastiche si notano masserelle ialine e grassose. La degenerazione grassa colpisce in qualche vaso marcatamente anche le fibre elastiche, che si presentano perciò spezzettate. Anche le arteriole sono profondamente ed estesamente lese con predominio della degenerazione grassa delle loro pareti. I glomeruli sono completamente ialinizzati nelle zone cicatriziali e intorno a qualcuno di essi si nota infiltrazione parvicellulare. Nel resto presentano capsula di spessore vario, ma in tutte aumentato; anse anemiche e retratte in qualche glomerulo. negli altri di aspetto normale. I tubuli completamente scomparsi o marcatamente atrofici, privi di lume nelle zone cicatriziali, sono nel resto di poco ridotti di ampiezza in rapporto al diverso spessore assunto nei vari punti dal tessuto. interstiziale.

Rarissimi i cilindri; non dilatazione cistica dei tubuli.

Osservazione III (Autopsia N. 253, a. 1921, Clin. mal. prof.). — U. di 67 a., tipografo. Ebbe un primo attacco gottoso a 35 a.; successivamente ad intervalli vari altri 4 attacchi gottosi. Ictus a 60 a. Non coliche. Sintomi subbiettivi di uremia; ipertensione; azotemia; non edemi. Urine: peso specifico basso, tracce di albumina, cilindri.

Diag. anat. — Piccola cisti ai nuclei della base del cervello a destra; aterosclerosi diffusa; rene grinzo; ipertrofia e dilatazione cardiaca. Rene d. gr. 160; rene sin. gr. 170.

Rep. ist. — Minute cicatrici corticali, del resto trama connettivale diffusamente, ma lievemente ispessita con rari infiltrati. Lieve ipertrofia dell'elastica interna nelle arterie più grosse; arterie di medio calibro con pareti notevolmente ispessite, lume ristretto, marcata iperplasia delle fibre elastiche e slaminamento dell'elastica interna. In molti di questi vasi, tratti della parete in degenerazione ialina o ialino-lipoidea. Arteriole anch'esse diffusamente e notevolmente alterate, pareti ispessite, lume occluso o quasi completamente occluso, notevole degenerazione grassa delle pareti. Rari glomeruli ialinizzati, anche rari sono i glomeruli con capsula ispessita e accollata alle anse, che sono anemiche e con endoteli contenenti minuti granuli grassosi. La maggior parte dei glomeruli presentano capsula normale o solo un lieve ispessimento della membrana basale dell'epitelio; le anse sono in questi glomeruli ben conservate e ripiene di sangue. Nei tubuli da notare solamente qualche granulo grassoso, specie nei tubuli retti, nuclei però ben conservati anche in quei rari elementi con protoplasma infarcito di grasso. Rari i cilindri.

Osservazione IV (Autopsia N. 332, a. 1923, Clin. mal. prof.). — U. di 67 a., verniciatore. Tifo a 43 a. Coliche saturnine. Sintomi subbiettivi ed obbiettivi di uremia. Urine: peso specifico basso, tracce di albumina, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; ateromasia aortica grave; ipertrofia e dilatazione cardiaca; edema polmonare. Rene sin. gr. 100; rene d. gr. 90.

Rep. ist. — *Cortex corticis* estesamente sclerotica, solo qualche piccolo tratto di essa è risparmiato dalla sclerosi. Il tessuto cicatriziale si approfonda poi nella corteccia qua e là per tratti più o meno estesi, ma decrescendo in ampiezza verso il centro dell'organo, sicchè queste zone assumono nelle sezioni forma irregolarmente triangolare. Diffusamente ispessito, ma di poco è inoltre il connettivo interstiziale nella restante corteccia e anche, ma meno, nella midollare. Scarsi gli infiltrati; in qualche elemento d'infiltrazione si notano gocciole e granuli di grasso. Scarsa iperplasia delle fibre elastiche nei grossi vasi, invece i vasi medi e piccoli sono diffusamente e gravemente col-

piti dall'arterosclerosi. Qualcuno di questi vasi presenta lume ampio, la maggior parte però hanno lume notevolmente ristretto o completamente occluso. I fatti di degenerazione grassa della parete sono spiccati, specie nelle più piccole arterie. Tali fatti degenerativi delle arteriole in qualche punto si propagano alle anse glomerulari, che si presentano perciò degenerate nel tratto corrispondente all'ilo. Nelle parti sclerosate i glomeruli sono completamente trasformati in una masserella ialina o ialino-lipoidea, del resto essi presentano in genere capsula più o meno ispessita; sono scarsi i glomeruli con capsula sottile. L'epitelio capsulare in qualche glomerulo è desquamato e degenerato. Le anse glomerulari sono in molti glomeruli prive di sangue e con qualche minuto granulo grassoso nei loro elementi.

I tubuli sono completamente atrofici nelle parti sclerosate e in gran parte appaiono rappresentati solamente da qualche cellula con protoplasma infarcito da grasso, nel resto essi sono lievemente ridotti di ampiezza o del tutto normali, solo nel protoplasma degli epiteli sono frequenti i granuli e le gocciole di grasso specie nei tubuli retti. Numerosi tubuli contengono cilindri; in questi l'epitelio è appiattito, di aspetto endoteliale. Si notano, ma rarissimamente, minute cisti.

Osservazione V (Autopsia N. 335, a. 1924, Clin. mal. prof.). — U. di 52 a., verniciatore. Colica saturnina a 40 a. Ipertensione; azotemia; non edemi. Urine: peso specifico basso, tracce di albumina, nulla di notevole nel sedimento.

Diag. anat. — Rene grinzo; ipertrofia cardiaca; pericardite e pleurite bilaterale essudativa fibrinosa. Rene sin. gr. 115; rene d. gr. 130.

Rep. ist. — Piccole e rare zone cicatriziali, del resto connettivo interstiziale normale. Grosse arterie normali; arterie medie con pareti ispessite ed ipertrofia dell'elastica interna; piccole arterie estesamente e profondamente alterate: le loro alterazioni consistono in ispessimento delle pareti, ipertrofia delle fibre elastiche, ialinizzazione e in molti notevole degenerazione grassa. I glomeruli, eccettuati i pochi compresi nelle zone cicatriziali, che sono completamente o quasi completamente ialinizzati, nel resto si presentano con anse di aspetto normale e con capsula sottile. Anche i tubuli, fatta eccezione di minuti granuli grassosi in qualche loro elemento epiteliale si presentano di aspetto normale.

Osservazione VI (Autopsia N. 228, a. 1921, Clin. mal, prof.). — U. di a. 50, verniciatore. Ha fatto il verniciatore con interruzioni da ragazzo. Ha avuto coliche saturnine. Ipertensione; azotemia; non edemi. Urine: peso specifico basso, tracce di albumina, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; ipertrofia cardiaca; aterosclerosi modica dell'aorta; degenerazione grassa del fegato; broncopolmonite basilare bilaterale. Rene sin. gr. 190; rene d. 170.

Rep. ist. — Cicatrici minute prevalentemente della *cortex corticis*, nel resto interstizio ispessito in misura diversa, ma in modico grado nei diversi punti sia nella corticale che nella midollare. Infiltrati in discreta quantità. Vasi grossi con modica iperplasia elastica, questa è notevole invece nei vasi medi, nei quali si riscontra strettezza marcata del lume e qua e là anche degenerazione grassa di tratti della parete. Arteriole con lume notevolmente ristretto, pareti ispessite con degenerazione ialina e grassa di esse. I glomeruli sono in parte completamente ialinizzati, pochi si mostrano di aspetto normale, la maggior parte invece hanno capsula ispessita in vario grado, dall'ispessimento appena accennato della membrana propria dell'epitelio capsulare fino alla formazione di uno spesso anello, che circonda le anse glomerulari, ridotte in questo caso di volume e anemiche. I tubuli presentano corrispondentemente alle alterazioni glomerulari e all'aumento del connettivo interstiziale modificazioni nella loro ampiezza e conservazione del loro epitelio: atrofici, cioè, là dove i glomeruli sono più danneggiati, normali nel resto. Nell'epitelio tubulare si riscontra qua e là del grasso in discreta quantità; la sua distribuzione è irregolare, trovandosi sia nei tubuli atrofici sia in quelli del resto normali. In rari punti si notano tubuli dilatati con epitelio appiattito. Rari i cilindri.

Osservazione VII (Autopsia N. 804, a. 1926, Ist. Anat. Pat.). — U. di 43 a., verniciatore. Segni di nefrite da anni. Coliche saturnine? Entra in Clinica con segni di uremia. Urine: peso specifico basso, tracce di albumina, qualche cilindro.

Diag. anat. — Nefrosclerosi in reni cistici congeniti; ipertrofia cardiaca; degenerazione grassa del fegato; edema polmonare; pericardite fibrinosa; dilatazione cardiaca.

Reni diminuiti di volume e di peso (manca l'indicazione del peso). Arteria renale normale; capsula svolgibile; superficie granulosa; riduzione delle due sostanze; non riconoscibili i limiti fra queste; vasi recisi beanti e procidenti sulla superficie di taglio; si notano inoltre sia nella corticale che nella midollare cisti di grossezza varia fino a quello di una nocciola; esse sono numerose e accollate una all'altra al polo superiore del rene sinistro.

Rep. ist. — Zone di sclerosi di ampiezza varia, che partendosi dalla *cortex corticis* si approfondano più o meno nella corteccia lasciando fra di loro tratti di tessuto in cui la trama connettivale è normale o di poco ispessita. L'estensione delle zone sclerotiche e l'essere fra loro accollate fa sì che in alcuni estesi tratti della corteccia residuino solamente minute isole di parenchima con tubuli per lo più dilatati e qualche glomerulo non ialinizzato. Grosse arterie con scarsa iperplasia delle fibre elastiche, arterie medie e piccole con pareti notevolmente spesse e lume ridotto, spesso addirittura occluso. Nelle arteriole è notevole la degenerazione grassa delle pareti. Glomeruli in parte ialinizzati, altri con capsula ispessita. L'ispessimento della capsula in alcuni raggiunge proporzioni straordinarie. Sono rari i glomeruli di aspetto normale. Tubuli scomparsi o marcatamente atrofici nelle zone sclerotiche, di ampiezza normale o dilatati nel resto. Son numerosi i tubuli contenenti cilindri. Sia nella corticale che nella midollare si riscontrano grosse cisti, alcune delle quali rivestite da epitelio, altre prive di epitelio. Esse per la loro grandezza si differenziano dalle minute cisti, che in certo numero si riscontrano comunemente negli altri casi. Nei preparati del polo superiore del rene sinistro esse sono numerose quasi accollate l'una all'altra. I vasi e i residui di parenchima fra le cisti presentano le stesse alterazioni che nel resto.

Osservazione VIII (Autopsia N. 254, a. 1921, Clin. mal, prof.). — U. di 34 a., verniciatore. Scarlattina da ragazzo; non coliche saturnine. Lieve edema palpebrale; segni subbiettivi di uremia; ipertensione; azotemia. Nelle urine tracce di albumina, cilindri, peso specifico 1007-10.

Diag. anat. — Rene grinzo; ipertrofia cardiaca; sclerosi dell'apice polmonare destro con pleurite adesiva; degenerazione grassa del fegato; edema polmonare. Rene sin. gr. 120; rene d. gr. 100.

Rep. ist. — Zone di sclerosi che si alternano con tratti di tessuto renale, in cui la trama connettivale è modicamente ispessita e con altri, in cui essa è sottile press'a poco di spessore normale. Le arterie medie e le arteriole presentano tutte ispessimento notevole delle pareti e ristrettezza del lume con iperplasia delle fibre elastiche, però marcate differenze si notano fra di loro per quel che riguarda i processi regressivi che vi si svolgono: così in alcune è spiccata la ialinizzazione in altre la degenerazione grassa con tutti gli stadi di passaggio. Anche i glomeruli presentano aspetti diversi dall'ispessimento lieve della capsula alla ialinizzazione completa. Sono numerosi i glomeruli con notevole quantità di grasso nei loro elementi endoteliali. I tubuli sono anch'essi di aspetto vario nei vari punti: atrofici, normali dilatati e con epitelio appiattito. Modica quantità di grasso presente nell'epitelio di piccoli gruppi di tubuli. Intorno a qualche tubulo si nota che la spessa membrana, che lo circonda, è in degenerazione ialino-lipoidea.

Osservazione IX (Autopsia N. 298, a. 1922, Clin. mal. prof.). — U. di 33 a., verniciatore. Ha fatto il verniciatore da ragazzo. Non coliche. Potus. Ipertensione, azotemia, non edemi. Urine; peso specifico basso, tracce di albumina, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; aterosclerosi aortica; ipertrofia cardiaca; degenerazione grassa del fegato; edema polmonare. Rene sin. gr. 100; rene d. gr. 100.

Rep. ist. — L'atrofia del parenchima e la proliferazione connettivale dominano il quadro istologico in tutti i punti. Il connettivo è in parte sclerotico, in parte ricco di cellule e con accumuli di infiltrati parvicellulari, disposti quest'ultimi intorno a glomeruli o a tubuli in varie fasi regressive. Sparsi qua e là si riscontrano piccoli tratti di parenchima, nel quale i glomeruli sono ipertrofici e i tubuli dilatati, qualcuno addirittura di aspetto cistico. I vasi sono estesamente e gravemente lesi specie le arterie medie e piccole: aumento di spessore della parete, ialinizzazione, degenerazione grassa, questa specie nelle arteriole. Tutti i glomeruli anche i meglio conservati presentano capsula ispessita. Ialinizzazione completa o parziale della grandissima parte dei glomeruli; epitelio capsulare in alcuni glomeruli più appariscente per aumento di volume del corpo cellulare. Presenza di grasso in endoteli delle anse glomerulari e in epiteli tubulari. Nei tubuli numerosi cilindri.

Osservazione X (Autopsia N. 177, a. 1919, Clin. mal. prof.). — U. di 58 a., verniciatore. Ha avuto ripetute coliche saturnine. Sintomi subbiettivi di uremia; ipertensione, azotemia. Urine: peso specifico basso, tracce di albumina, qualche cilindro.

Diag. anat. — Rene grinzo; aterosclerosi diffusa; ipertrofia cardiaca; edema polmonare; stasi nei vari organi. Rene sin. gr. 170; rene d. gr. 130.

Rep. ist. — La struttura è profondamente modificata dalla estesa proliferazione connettivale con atrofia del parenchima. Con quest'immagine, che domina il quadro istologico, fanno contrasto piccole zone di corteccia con tubuli dilatati e separati da scarso tessuto interstiziale. Nelle grosse arterie scarsi fatti di arterosclerosi; le arterie medie e le arteriole presentano invece parete fortemente ispessita, iperplasia notevole delle fibre elastiche, e molte anche degenerazione ialina e grassa. Quest'ultima colpisce ora solamente l'intima, ora l'intera parete più o meno profondamente. I glomeruli nelle zone di sclerosi sono completamente trasformati in masserelle ialine o ialino-lipoidee o si avviano a diventar tali: così se ne riscontrano con pochi nuclei ancora visibili, ma già estesamente ialinizzati e con fusione tra capsula ed anse, altri con capsula ispessita ed anse anemiche e con gocciole grassose di diversa grandezza nei loro elementi, altri con parte delle anse ialinizzate e congiunte alla capsula da epitelio capsulare lievemente proliferato, altri infine ipertrofici, ma anemici e con capsula ispessita. Anche nelle zone di parenchima meglio conservato non si riscontrano glomeruli di aspetto normale: alcuni sono ipertrofici, tutti hanno capsula ispessita e in molti si nota del grasso negli endoteli. I tubuli presentano modificazioni che corrispondono a quelle glomerulari: atrofia o scomparsa nelle zone sclerotiche, dilatazione nelle zone meglio conservate, gocciole di grasso nell'epitelio di molti di essi. In vicinanza di tubuli con epitelio ricco di grasso, questo si riscontra anche in quantità varia nelle cellule dell'interstizio. Discreta quantità di cilindri. Non cisti. (V. fig. 3 e 4).

Osservazione XI (Autopsia N. 293, a. 1922, Clin. mal. prof.). — U. di 40 a., verniciatore. In gioventù tifo. Fa il verniciatore da ragazzo. Non coliche saturnine. Sintomi subbiettivi ed obbiettivi di uremia. Urine: peso specifico basso, albumina 2-3 ‰, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; aterosclerosi grave; ipertrofia cardiaca; degenerazione grassa del fegato; enfisema ed edema polmonare. Rene sin. gr. 90; rene d. gr. 85.

Rep. ist. — Lieve iperplasia elastica delle grosse arterie, notevole invece alle arterie medie e piccole; in queste anche ialinizzazione e degenerazione grassa marcata delle pareti, in alcuni punti con deformazione di esse e del lume. Connettivo notevolmente aumentato, in gran parte sclerotico. Glomeruli tutti con capsula ispessita, in gran parte completamente o parzialmente ialinizzati, alcuni ipertrofici. Sono rari i glomeruli contenenti grasso e dove esso si trova, è scarso e sotto forma di piccoli granuli. Tubuli atrofici o dilatati a seconda se compresi o no nelle zone sclerotiche. Cilindri in discreto numero; piccole cisti.

Osservazione XII (Autopsia N. 196, a. 1920, Clin. mal. prof.). — U. di 46 a., verniciatore. Fece il verniciatore da ragazzo fino a 42 a.; a tale età abbandonò il proprio mestiere in seguito a una colica saturnina. Entra in

Clinica con cefalea intensa. Ipertensione; azotemia. Urine: peso specifico basso, tracce di albumina, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; ipertrofia cardiaca; zona cicatriziale all'apice polmonare sin. con pleurite adesiva; idrope del pericardio e della pleura; edema polmonare. Rene sin. gr. 110; rene d. gr. 125.

Rep. ist. — Estesa sclerosi in mezzo alla quale piccoli tratti di tessuto, in cui la trama connettivale è sottile. Arterosclerosi diffusa specie delle arterie medie e piccole con degenerazione grassa delle pareti di quest'ultime. In qualche rarissima arteriola necrosi, che si propaga alle anse glomerulari. Glomeruli nella grandissima parte ialinizzati, altri ipertrofici e con anse ripiene di sangue ma con capsula ispessita. Dilatazione dei tubuli nei tratti non sclerosati con atteggiamenti ad accrescimento adenomatoso. Numerosi cilindri e minute cisti.

Osservazione XIII (Autopsia N. 407, a. 1925, Ist. Anat. Pat.). — U. di 36 a., decoratore. Non coliche. Fu già in Clinica due anni prima della morte per nefrite ed esiti di emorragia cerebrale (emiparesi destra). Accusa cefalea intensa, vomito, scosse tonico-cloniche agli arti. Presenta: bocca e lingua deviate a sin., ipertensione, dispnea, azotemia. Urine: peso specifico basso, albumina 2 ‰, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; ipertrofia cardiaca; grave aterosclerosi aortica; cisti da focolaio emorragico antico ai nuclei della base cerebrale di sinistra. Rene sin. gr. 90; rene d. gr. 90.

Rep. ist. — L'aumento del connettivo è estesissimo, solo minuti tratti della corticale hanno una trama sottile. Gli infiltrati sono in discreta quantità. Grosse arterie normali o con lieve aumento delle fibre elastiche. Notevolmente ispessite sono le arterie medie e piccole. Solo in una parte di quest'ultime si nota degenerazione grassa delle pareti. Pochi glomeruli sono risparmiati dalla ialinizzazione, ma presentano anche questi capsula ispessita. I tubuli sono notevolmente ed estesamente atrofici, in qualche punto sono dilatati e qua e là con formazioni papillari. Sia nei glomeruli che nei tubuli è raro riscontrare qualche gocciola di grasso.

Osservazione XIV (Autopsia N. 391, a. 1925, Ist. Anat. Pat.). — U. di 45 a., verniciatore. Reumatismo articolare a 11 a., broncopolmonite a 17 a., colica saturnina a 34 a. Fu già in ospedale a 44 a. per nefrite cronica. Presenta: ipertensione, azotemia, anasarca. Urine: peso specifico basso, tracce di albumina, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; esiti di endocardite con stenosi ed insufficienza della mitrale e dell'aorta; ipertrofia cardiaca con sclerosi del miocardio; stasi nei vari organi; anasarca. Reni marcatamente diminuiti di peso; manca l'indicazione del peso.

Rep. ist. — Minute ma frequentissime zone della *cortex corticis* con notevole aumento del connettivo, infiltrazione parvicellulare e atrofia del parenchima. Dette zone rimangono in parte limitate alla *cortex corticis*, in parte si approfondano più o meno nella corteccia. Nel resto trama connettivale normale o lievemente ispessita. Le arterie grosse si presentano di aspetto normale, ispessimento invece notevolissimo delle pareti delle arterie medie con restringimento marcato del lume. L'aumento di spessore è dovuto principalmente a iperplasia delle fibre elastiche; manca o è appena accennata la degenerazione grassa della parete e non si notano deformazioni di questa e della forma del lume. Anche nelle arteriole si ha ispessimento marcato della parete con relativamente scarsa degenerazione grassa. I glomeruli nelle zone meglio conservate sono alquanto ipertrofici e alcuni di aspetto normale e con capsula sottile, i più però hanno capsula ispessita e parte di questi sono anemici e con granuli grassosi negli elementi endoteliali delle anse. I tubuli sono in piccoli tratti di aspetto del tutto normale, ma nella maggior parte sono dilatati e rivestiti da epitelio più basso che normalmente. In zone irregolari per distribuzione e per ampiezza si nota negli elementi dei tubuli e dell'interstizio che li circonda notevole quantità di grasso. Rari i tubuli contenenti cilindri.

Osservazione XV (Autopsia N. 179, a. 1919, Clin. mal. prof.). — U. di 42 a., verniciatore. Fa il verniciatore dall'età di 12 a. ed ha avuto ripetute

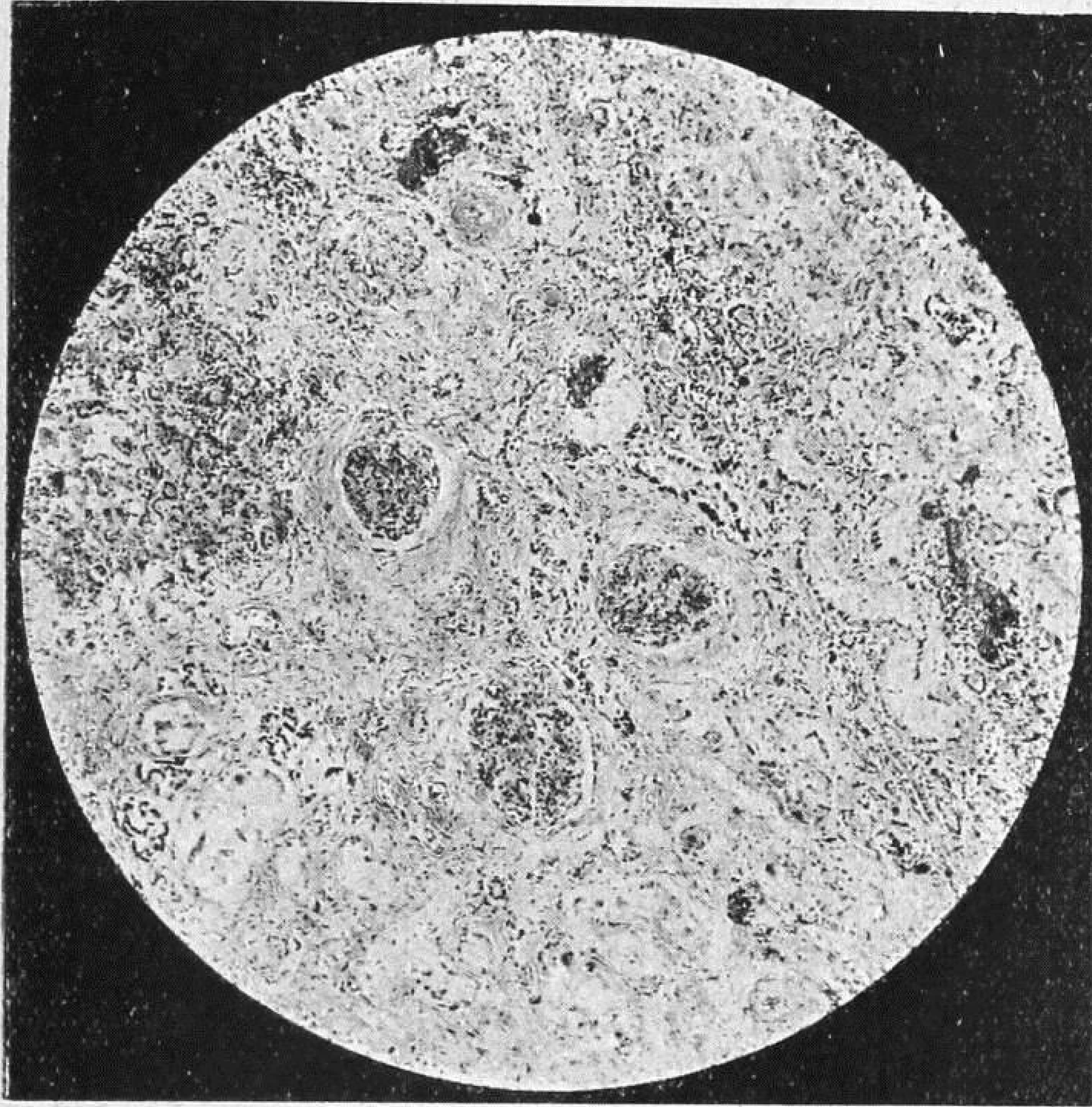


Fig. 1. — Oss. XVIII. - Notevole ispessimento della capsula di glomeruli con anse ancora ben conservate (ingr. 66 diam.).

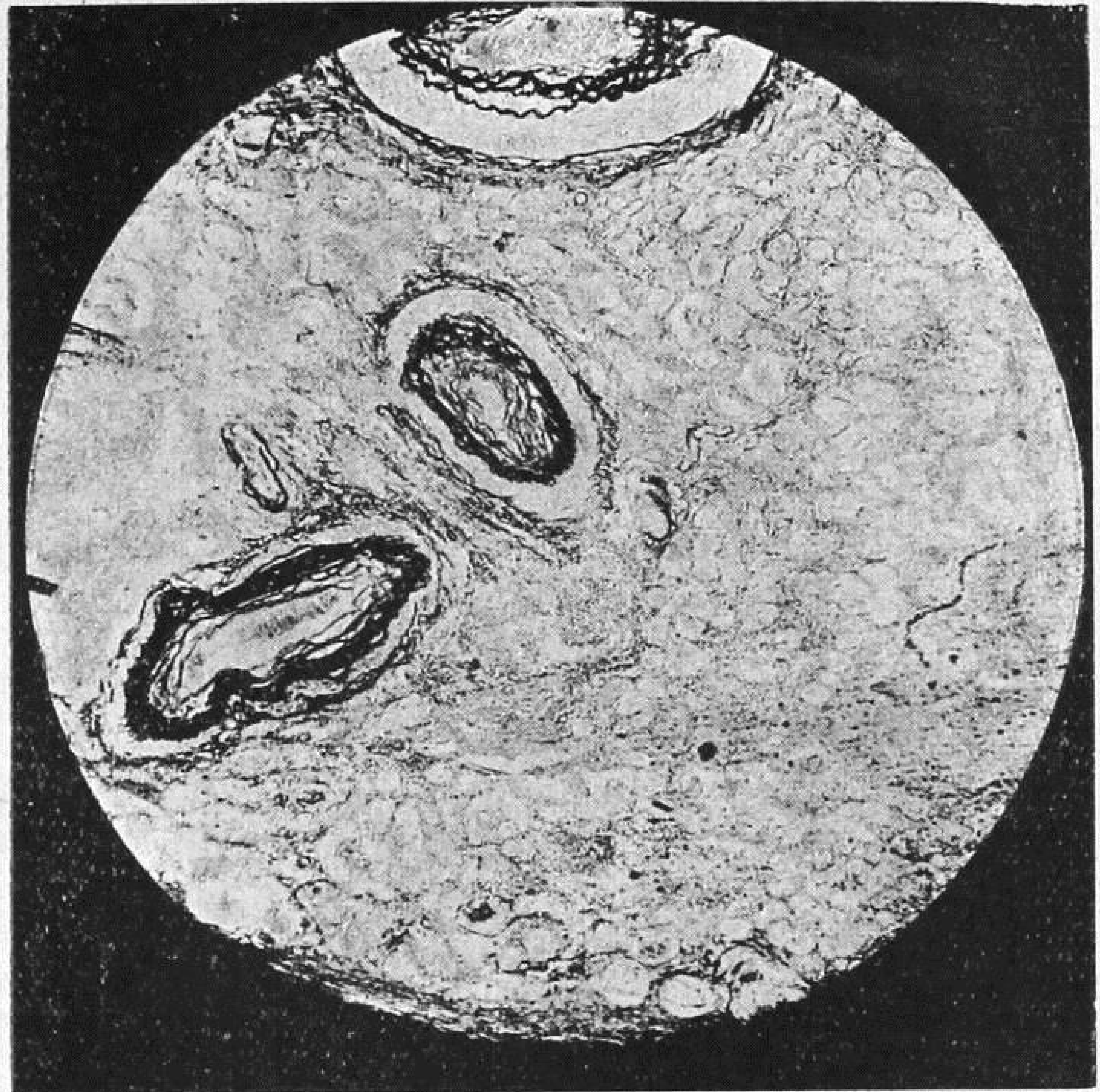


Fig. 2. — Oss. XVI. - Arterie della corticale con notevole iperplasia dell'elastica interna (ingr. 66 diam.).

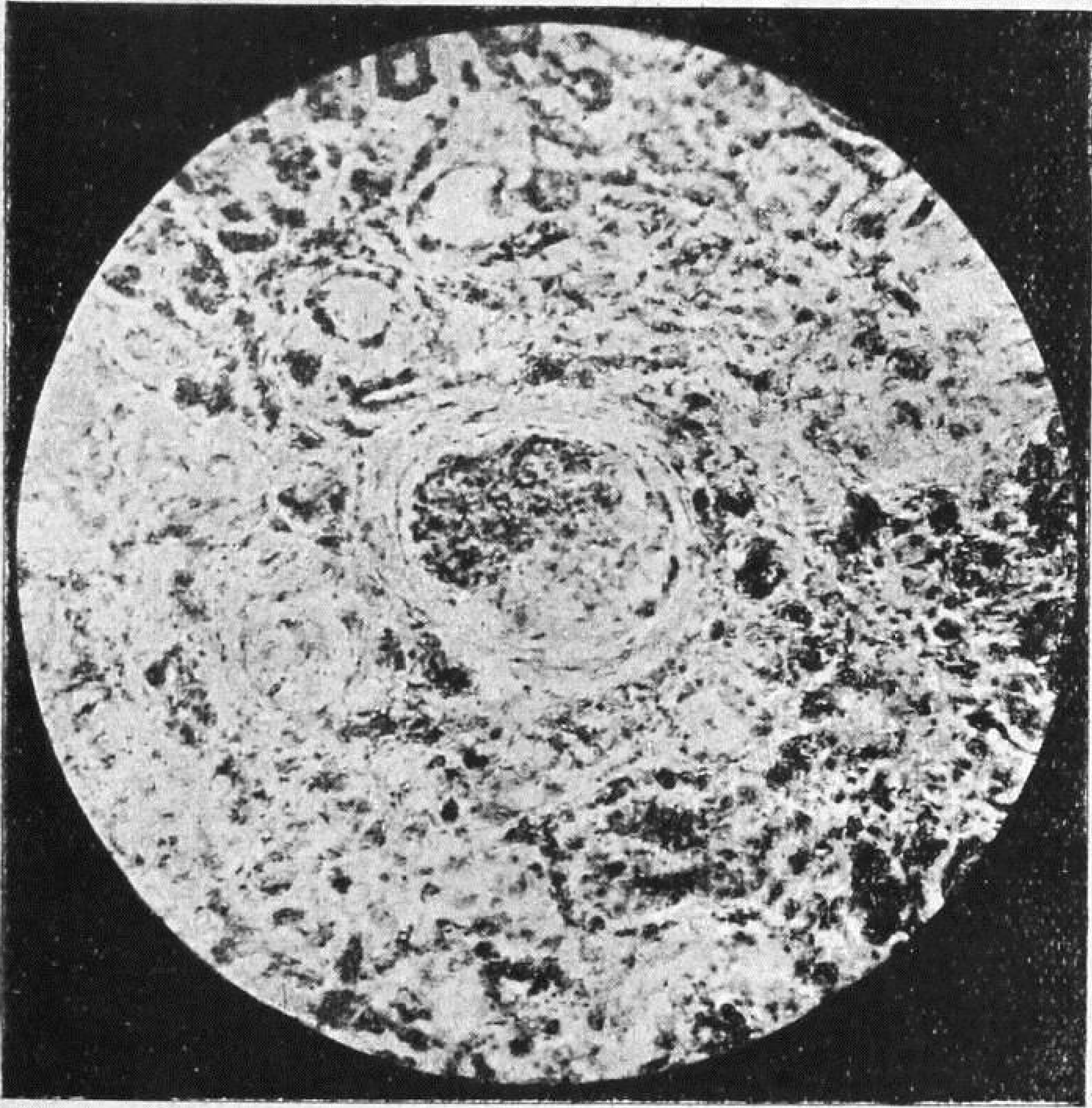


Fig. 3. — Oss. X. - Modica proliferazione dell'epitelio capsulare in vicinanza di anse glomerulari ialinizzate (ingr. 190 diam.).

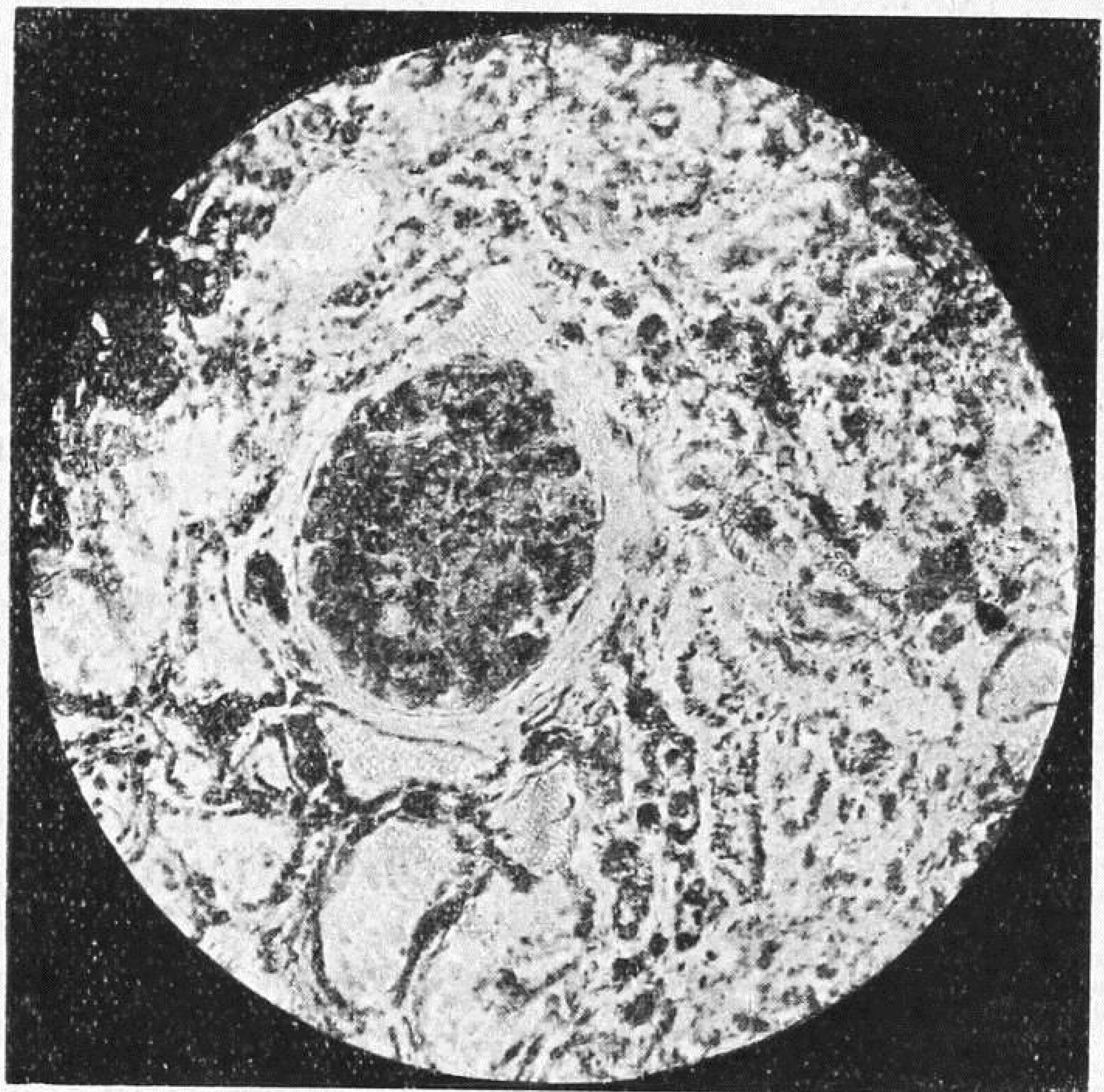


Fig. 4 — Oss. X. - Notevole degenerazione grassa dell'endotelio glomerulare (ingr. 315 diam.).

coliche saturnine. Sintomi subbiettivi di uremia, azotemia, ipertensione. Urine: peso specifico basso, albumina tracce, nulla di notevole nel sedimento.

Diag. anat. — Rene grinzo; aterosclerosi grave; ipertrofia cardiaca; pleurite adesiva sin. Rene sin. gr. 95; rene d. gr. 90.

Rep. ist. — Notevolissimo aumento del connettivo sia nella corticale che nella midollare da risultarne una profonda modificazione nell'architettura; in mezzo a vaste zone di atrofia notevole dei tubuli e di ialinizzazione più o meno completa dei glomeruli con notevole proliferazione connettivale si riscontrano isole di parenchima, in cui i segni di fatti progressivi e regressivi sono fra loro frammisti. Così si riscontrano tubuli aumentati di ampiezza e glomeruli ingranditi, ma sia tubuli che glomeruli sono tutti circondati da una membrana ispessita e in degenerazione ialino-lipoidea; alcuni degli elementi epiteliali dei tubuli sono infiltrati di grasso, e in qualche glomerulo l'epitelio capsulare è desquamato. Le grosse arterie presentano proliferazione dell'elastica intimale; le medie e le piccole hanno pareti enormemente ispessite: iperplasia elastica, ialinizzazione e degenerazione grassa con deformazione in qualcuna di esse anche della parete e della forma del lume, che è in tutte straordinariamente ristretto od occluso. In qualche rara arteriola necrosi, che si propaga anche alle anse glomerulari in corrispondenza dell'ilo.

Osservazione XVI (Autopsia N. 474, a. 1925, Ist. Anat. Pat.). — D. di 43 a., operaia avvolgitrice. A 30 a. paralisi saturnina bilaterale del radiale. Segni di nefrite da anni. Non coliche saturnine. Entra in Clinica con sintomi di uremia. Urine: tracce di albumina, cilindruria, peso specifico basso.

Diag. anat. — Rene grinzo; aterosclerosi grave diffusa; periepatite e perisplenite cronica callosa; sclerosi bilaterale dell'apice polmonare; endometrite emorragica; degenerazione grassa del fegato; edema polmonare; polisierosite fibrinosa. Rene sin. gr. 85; rene d. gr. 80.

Rep. ist. — L'aumento del connettivo è tale che solo gruppi di pochi tubuli per lo più di ampiezza superiore alla norma con qualche glomerulo vengono a trovarsi come isolati in mezzo alle vaste zone sclerotiche o che si avviano a diventare tali. Le arterie dalle più grosse alle arteriole presentano tutte note di grave aterosclerosi: ispessimento notevolissimo delle pareti, iperplasia elastica marcatissima, degenerazione ialina e grassa. Rarissimi i glomeruli di aspetto normale. In un gran numero di essi si ha uno straordinario ispessimento della capsula pur essendo in alcuni le anse ben conservate ed irrorate. In qualche glomerulo aumento dei nuclei. Tubuli atrofici nella massima parte, moltissimi contenenti cilindri; numerose minute cisti. (V. fig. 2).

Osservazione XVII (Autopsia N. 118, a. 1925, Ist. Anat. Pat.). — U. di 51 a., verniciatore. Ebbe 6 coliche saturnine dall'età di 33 a. in avanti. A 40 a. pleurite essudativa d. È stato ricoverato in Clinica più volte per nefrite. Accusa dolori diffusi al torace e dispnea. Obbiettivamente: ottusità alla base del torace di d., ipertensione, azotemia. Urine: densità bassa, tracce di albumina, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; ipertrofia cardiaca; pleurite essudativa d.; periepatite adesiva; modica aterosclerosi aortica. Rene sin. gr. 85; rene d. gr. 80.

Rep. ist. — Sclerosi estesa con discreta quantità d'infiltrati; aterosclerosi diffusa delle arterie medie e piccole: scarsa degenerazione grassa di quest'ultime. Glomeruli in massima parte ialinizzati; ispessimento della capsula in taluni notevolissimo anche in glomeruli con anse ben conservate; proliferazione dell'epitelio in piccoli tratti della capsula in vicinanza di anse ialinizzate; aumento dei nuclei in qualche glomerulo. Atrofia della massima parte dei tubuli; dilatazione di altri con atteggiamenti di accrescimento adenomatoso. Scarso grasso in glomeruli in parte ialinizzati, del resto quasi completamente mancante sia in tubuli che in glomeruli.

Osservazione XVIII (Autopsia N. 563, a. 1926, Ist. Anat. Pat.). — U. di 40 a., verniciatore. Tifo a 16 a.; a 18 a. colica saturnina durata 5 giorni. Entra in Clinica accusando anoressia, cefalea, vertigini, parestesie. Pressione massima 170, minima 100. Urea 3.5 ‰. Urine: densità bassa, albumina 1 ‰. qualche cilindro granuloso.

Diag. anat. — Rene grinzo; ipertrofia cardiaca; lieve aterosclerosi aortica; pleurite adesiva sin.; edema polmonare; rigonfiamento torbido del fegato. Rene sin. gr. 80; rene d. gr. 70.

Rep. ist. — Sclerosi estesissima con discreta quantità d'infiltrati e atrofia del parenchima. Ispessimento notevole delle pareti delle arterie medie e piccole con iperplasia elastica e degenerazione ialina, scarsa e rara invece la degenerazione grassa. Glomeruli in grandissima parte ialinizzati, altri ipertrofici e ricchi di sangue, ma tutti con ispessimento della capsula. Tale ispessimento raggiunge in alcuni glomeruli dimensioni notevoli pur essendo le anse ben irrorate e di aspetto normale. In qualche glomerulo si ha parziale ialinizzazione delle anse e aumento di nuclei nelle restanti anse. Tubuli ridotti a piccole isole, in cui essi sono più ampi che normalmente, essendo nel resto o completamente scomparsi o ridotti a pochissime cellule epiteliali costrette in un minuto spazio circoscritto da spessa sclerosi connettivale e qua e là anche circondati da infiltrati parvicellulari. Numerosi i cilindri. Piccole cisti in discreto numero. (V. fig. 1).

OSSERVAZIONE XIX (Autopsia N. 266, a. 1922, Clin. mal. prof.). — U. di 38 a., piombiere. Non coliche saturnine. Segni subbiettivi di uremia, ipertensione, azotemia, non edemi. Urine: peso specifico basso, albumina 2-3 ‰, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; aterosclerosi aortica; ipertrofia cardiaca; enfisema ed edema polmonare; degenerazione grassa del fegato. Rene sin. gr. 130; rene d. gr. 120.

Rep. ist. — Estesa sclerosi, dalla quale solo scarsi tratti vengono risparmiati. Il connettivo è povero di nuclei, solo qua e là si notano infiltrati. Le arterie di ogni calibro sono estesamente lese. Nelle grosse arterie si ha ispessimento della parete e marcata iperplasia elastica; specialmente lese sono le arterie medie e piccole: ispessimento della parete, lume notevolmente ristretto, iperplasia elastica, ialinizzazione e, quello che spicca in modo speciale, la notevole degenerazione grassa. Dalla presenza delle masserelle ialino-adipose la parete vasale viene in qualche punto deformata, essa acquista in tratti più o meno estesi uno spessore maggiore che nel resto, il lume diventa marcatamente eccentrico ed irregolare per la procidenza in esso della massa di tessuto degenerato o che spinge verso l'interno uno strato sottile dell'intima ancora conservato. I fatti degenerativi delle arteriole in qualche rarissimo punto vanno fino alla necrosi della parete, la quale si propaga alle anse glomerulari. I glomeruli sono in grande numero ridotti a un nodulino ialino o ialino-lipoideo, altri presentano capsula ispessita, anse anemiche e retratte. L'epitelio capsulare in alcuni dei glomeruli così modificati è più appariscente che normalmente per aver acquistato i suoi elementi un volume maggiore; qualche elemento epiteliale con minuti granuli grassosi è libero nell'interno della capsula. Le anse glomerulari presentano anch'esse grasso nei loro endoteli in quantità varia, in qualche punto si ha poi formazione di grosse gocce di grasso, che sembrano sostituirsi a interi tratti di un'ansa. Si trovano infine glomeruli ipertrofici e con anse ripiene di sangue, ma anche in questi la capsula è alquanto ispessita. I tubuli nelle zone sclerotiche sono notevolmente atrofici fino ad essere rappresentati solo da qualche elemento epiteliale notevolmente infarcito da grasso, negli altri punti sono dilatati, qua e là addirittura cistici, spesso avvolti da uno strato di tessuto ialinizzato, che, nei preparati secondo Daddi, presenta anche delle sottili strie gialle.

OSSERVAZIONE XX (Autopsia N. 116, a. 1915, Clin. mal. prof.). — U. di 45 a., verniciatore. Ha avuto coliche saturnine. Sintomi subbiettivi ed obbiettivi di uremia. Urine: peso specifico basso, albumina tracce, cilindri.

Diag. anat. — Rene grinzo; pleurite cronica adesiva bilaterale; ipertrofia cardiaca; fatti degenerativi dei vari parenchimi; edema polmonare. Rene sin. gr. 120; rene d. gr. 100.

Rep. ist. — Zone di sclerosi di grandezza varia in molte delle quali è riconoscibile una forma triangolare con base alla superficie dell'organo. Grosse arterie normali; notevoli fatti di arterosclerosi nelle arterie medie e piccole.

Ispessimento marcato della capsula nella maggior parte dei glomeruli, ialinizzazione completa o parziale delle anse e aumento dei nuclei di queste in qualche glomerulo. Atrofia dei tubuli in estese zone, in altre dilatazione con formazioni papillari procidenti nel lume tubulare. Discretamente numerosi i cilindri. Minute cisti.

Dal reperto istologico di questi venti casi risultano come dati fondamentali:

1) zone di sclerosi con atrofia del parenchima e qua e là con infiltrazioni parvicellulari, che si alternano con altre zone, nelle quali si hanno spesso segni di fatti progressivi nel parenchima (ampiezza maggiore dei tuboli fino a dare atteggiamenti adenomatosi e aumento di volume dei glomeruli);

2) lesioni vasali di tipo aterosclerotico delle arterie di ogni calibro, ma per lo più limitate alle arterie medie e piccole, le quali ultime sono estesamente lese;

3) lesioni glomerulari, che vanno dal semplice ispessimento della capsula alla completa ialinizzazione del glomerulo e corrispondentemente atrofia più o meno accentuata dei tubuli.

Oltre a ciò un dato importante risulta, che bisogna mettere in rilievo, che, cioè, sclerosi e quindi atrofia delle parti funzionalmente importanti (tubuli e glomeruli) hanno nei vari casi uno sviluppo diverso. Ciò corrispondentemente al reperto macroscopico e come in questo il raffronto fra i vari casi fa notare come si abbia tutta una serie, che va da quelli, in cui il rene sembrerebbe di poco modificato ad altri con notevole sclerosi. Un dato però è comune a tutti i casi: la estesa lesione vasale, specie delle arteriole.

Prima di addentrarmi nella discussione dei reperti accenno qui brevemente a due di essi per non tornarci più sopra, non importanti per la concezione del rene saturnino, essi sono: i fatti progressivi di parte del parenchima, che accompagnano e sono in certa misura proporzionali a quelli di atrofia di altre parti del parenchima stesso, e la presenza del grasso.

I primi sono dati da aumento di volume dei glomeruli il cui significato è chiaro, e da atteggiamenti dei tubuli, che in qualche caso ricordano l'adenoma. Sul significato da dare a queste formazioni adenomasimili i pareri sono discordi, pensando alcuni AA. (Tilp, Jores e a.) che ci si trovi di fronte a veri processi neoformativi, anzi Stoerk (43) avrebbe osservato tutti i gradi di passaggio fra processi rigenerativi, adenomi e tumori ipernefroidi, mentre altri (Lubarsch) giudica trattarsi di processi di ipertrofia e che quelli iperplastici abbiano, seppure l'hanno, una parte del tutto secondaria. Dall'osservazione dei miei casi, anche di quelli, nei quali le formazioni adenomasimili sono più sviluppate, credo sia molto difficile la distinzione tra quelli che dovrebbero essere i segni dell'uno e dell'altro processo, ma ho l'impressione che i fatti d'iperplasia predominino sugli altri, almeno in qualche caso.

Per quel che riguarda il grasso bisogna distinguere fra quello che si nota nel connettivo da quello degli epiteli. Per il primo, che si riscontra sotto forma di ispessimento ialino-lipoideo delle capsule glomerulari, delle membrane tubulari e in genere della trama connettiva non solo della corteccia, ma anche della sostanza midollare, ha verosimilmente, come gli AA. (Prym,

Babes, Aschoff), che del suo significato si sono occupati, di un processo che si avvicina a quello aterosclerotico dei vasi. Del resto, ho da notare che esso è un fatto, che rientra nell'ordine generale delle modificazioni del connettivo, là ove si ha sclerosi di esso, frequentemente osservabile per es. nella capsula della milza in caso di sclerosi di quest'ultima, ecc. Per quello che riguarda il grasso poi degli endoteli delle anse ed epiteli, le cose stanno diversamente e bisogna distinguere ciò che è dovuto a fenomeni regressivi, che si verificano negli elementi cellulari da quello che ha invece un significato diverso. Che per le mutate condizioni di circolo si abbia in tubuli e glomeruli atrofia e degenerazione grassa, è ovvio, ma restano a chiarire le zone più o meno estese, irregolari nella loro distribuzione di tubuli, i cui elementi contengono grasso, non presentando però i loro nuclei alcun fatto regressivo. Si è spesso esageratamente tenuto conto della presenza del grasso nell'epitelio renale, giudicandola come il segno di una «nefrosi», tanto che alcuni AA. si son creduti autorizzati a porre senz'altro diagnosi di nefrosi dalla sola osservazione del grasso. A questa concezione si è opposta quella di altri AA. (Aschoff e a.) i quali giudicano che la presenza del grasso nei tubuli retti è un reperto normale, e Fischer (44) e Prym (45) vanno oltre giudicando che la presenza del grasso anche esteso a tutto il sistema tubulare non può esser considerato come patologico. Si comprende come questa seconda concezione rappresenti, direi quasi, una reazione all'altra, e come la prima anch'essa giunge a giudizi estremi non accettabili almeno per molti casi. Fatti locali e condizioni generali di metabolismo o comunque stati morbosi possono influire sul contenuto grassoso dell'epitelio renale, come risulta dai dati sperimentali e statistici (Lubarsch, Schmidtmann), e quindi essere la presenza del grasso a volte un fatto transitorio di scarso o nessun valore patologico, a volte l'indice di una malattia locale o generale. Per quello che qui interessa ho da notare che la presenza del grasso nei venti casi di rene saturnino avanti descritti è irregolare per distribuzione, che non appare in rapporto con alterazioni vasali di maggiore entità, che non corrisponde neanche nella comparazione dei vari casi ad una gravità maggiore dell'insieme delle modificazioni morfologiche, nè clinicamente corrisponde ad un reperto diverso da quello dei casi, in cui il grasso è scarsissimo o del tutto mancante (naturalmente fatta eccezione del grasso che accompagna evidenti processi regressivi). Questi fatti mi fanno pensare che esso sia dipendente, almeno nella massima parte da fattori extrarenali e che sia da escludere per esso il significato di un quid nefrotico, che si sommi alle restanti alterazioni.

Ora queste nel loro insieme costituiscono il quadro anatomo-istologico di una nefrosclerosi: ciò risulta evidente; resta però a vedere in quale gruppo di nefrosclerosi debba per le sue alterazioni ascriversi il rene saturnino. Ho già detto che i giudizi dei vari AA. sono discordanti: pigliando in esame questi giudizi e mettendoli in rapporto coi miei reperti ho da notare anzitutto che qui mancano i dati più salienti e più caratteristici di una glomerulonefrite cronica (rene grinzo secondario), al quale tipo dovrebbe riportarsi il rene saturnino secondo Volhard. Questo stesso autore nella trattazione delle malattie renali (Mohr e Staehelin: *Trattato di medicina interna*) mette a caratteri-

stica del quadro istologico del rene grinzo secondario i fatti di spiccata endoarterite, potendo le altre lesioni esser comuni a quelle del rene grinzo genuino o con differenze di difficile e dubbia interpretazione. Ora in tutti i casi da me esaminati le lesioni vasali sono essenzialmente e solamente di natura aterosclerotica, e se queste ultime lesioni sono anche presenti e frequentemente nel rene grinzo secondario, restano però indietro, come Volhard stesso dice, a quelle endoarteritiche. Questo carattere basterebbe già per non fare accettare il giudizio di Volhard (1).

Ma oltre a qualche dato clinico differenziale, al quale accenno di sfuggita, come la presenza di tracce di sangue nelle urine in caso di rene grinzo secondario, mancanti invece nel rene grinzo saturnino (Legge e Goadby (46); anche a me risulta dalla consultazione delle cartelle cliniche di numerosissimi saturnini ricoverati nella Clinica delle malattie professionali di Milano in sedici anni, dalla fondazione della Clinica ad oggi, che il sangue nelle urine non fu in essi riscontrato, ben s'intende nei casi, in cui era esclusa la partecipazione di un altro processo morboso, che agisse sul rene); dal punto di vista puramente morfologico parlano ancora contro il giudizio di Volhard il modo di evolvere della ialinizzazione dei glomeruli e il decorso della malattia seguito attraverso casi, in cui la morte è sopravvenuta prima che si fosse avuta la sclerosi e la insufficienza renale. Su quest'ultima parte torneremo in seguito.

Per quello che riguarda i glomeruli nel rene grinzo saturnino, il processo di ialinizzazione ha una evoluzione, che si può seguire in una serie di preparati: esso si inizia dalla capsula con un ispessimento della membrana basale dell'epitelio capsulare, cui segue una proliferazione del connettivo, ialinizzazione di gran parte di questo con formazione di un anello ialino, che diviene sempre più spesso, mentre l'epitelio scomparisce e si formano delle aderenze fra capsule ed anse glomerulari, le quali solo adesso mostrano fatti di ialinosi. Questa progredisce in seguito fino a che l'intero glomerulo si è trasformato in un nodulino ialino. Solo in rari glomeruli si nota una ialinizzazione più precoce delle anse, ma essa ha sede all'ilo del glomerulo come propagazione del processo dal vaso afferente e anche in questi casi la capsula si presenta già ispessita.

Questa evoluzione dalla capsula dei fatti glomerulari è una delle modificazioni caratteristiche, che si riscontrano nella aterosclerosi dei vasi renali già messa in evidenza prima da Goemanz (47) e da Tschistowitsch (48) e successivamente dettagliatamente descritta da Herxheimer (49). Dunque il fatto essenziale nelle modificazioni glomerulari è l'inizio del processo dalla capsula, la quale può essere già profondamente modificata quando le anse sono ancora integre. Nelle glomerulonefriti invece il processo si inizia dalle anse glome-

(1) È da notare che Volhard esprime il giudizio che il rene grinzo saturnino sia un rene grinzo da glomerulonefrite cronica nella monografia sulle malattie del rene del trattato di Mohr e Staehelin, mentre qualche anno prima con Fahr nella monografia « Die Brightsche Nierenkrankheit » scriveva: « Schrumpfnieren bei chronischer Bleiintoxication haben wir zweimal gesehen, doch war hier sehr mit der Möglichkeit zu rechnen, dass es sich nicht um das Endstadium einer akuten Glomerulonefritis, sondern zunächst um die Folgen primärer Gefässaffektionen gehandelt haben möchte ». Dunque non una glomerulonefrite cronica, bensì una forma di nefrosclerosi vascolare.

rulari (Goemanz, Tschistowitsch, Löhlein, Herxheimer), le quali possono essere notevolmente ialinizzate quando la capsula è ancora sottile: immagini queste, che non si riscontrano nel rene saturnino.

Ora appunto e specialmente le lesioni vasali e glomerulari, che io trovo nel rene grinzo saturnino, mi inducono ad ascrivere questo fra le nefrosclerosi vascolari, ciò del resto in accordo con alcuni AA.

Sorge qui però una questione che si riconnette a quella tanto dibattuta di questo tipo di rene grinzo e alle suddivisioni che di esso si sono fatte, cioè, attenendoci ai termini odierni della questione, se in questi casi si abbia la morte per uremia per danno dei glomeruli e dei tubuli attraverso la lesione aterosclerotica dei vasi, da sola sufficiente, o per il sopravvenire dell'azione patologica di un nuovo fattore, che è necessario perchè si rompa l'equilibrio funzionale di un rene già notevolmente danneggiato dall'arteriosclerosi delle sue arterie. In altri termini: dobbiamo ascrivere il rene grinzo saturnino, che dà la morte per uremia nella Kombinationsform di Volhard e Fahr, come vuole questo ultimo, o no?

I dati differenziali, che distinguono la forma aterosclerotica pura, che non dà la morte per uremia se non raramente, e la forma di combinazione sarebbero essenzialmente, secondo Fahr, di carattere infiammatorio.

Prima di venire a parlare dettagliatamente di questi dati ho anzitutto da notare che Fahr nelle sue prime pubblicazioni sulle nefrosclerosi insistette molto più sul carattere infiammatorio di alcuni reperti di quello che non abbia poi fatto con Volhard nella nota monografia in comune e che recentemente nel trattato di anatomia patologica di Henke e Lubarsch egli si è mantenuto ancor più riservato ed ha ristretto il campo dei fatti da lui giudicati come espressione d'infiammazione e, in seguito alle critiche mossegli, convenuto che alcuni di essi vanno considerati come fatti degenerativi o come riparativi.

E ora attenendoci alle idee sue più recenti contenute nella monografia sulle malattie del rene del trattato di Henke e Lubarsch ed esclusi gli infiltrati dell'interstizio, presenti anche nel rene grinzo aterosclerotico e considerati da lui stesso non come espressione infiammatoria, ma come fatto riparativo, restano come elementi differenziali dal rene grinzo aterosclerotico, perchè di natura infiammatoria alcune lesioni vasali e glomerulari. I primi sarebbero dati da fatti di endoarterite produttiva e di necrosi della parete vasale. Per i primi ho già avanti notato che io non li trovo in nessuno dei venti casi di rene grinzo saturnino da me esaminati: si tratta invece di processi, che fanno parte del quadro dell'arterosclerosi e solamente di questa, con gravità a volte notevole, che può portare in qualche caso anche per i processi degenerativi che vi si svolgono a deformazioni della parete e addirittura ad accenni a formazione di piccoli aneurismi. Questo reperto, che rappresenta il prodotto estremo del processo aterosclerotico non viene invece accettato come tale da Fahr, il quale critica il giudizio di aterosclerosi di Löhlein (50) su di un caso, nel quale tali fatti vasali erano specialmente pronunziati ed estesi. Ma mentre Fahr esclude la diagnosi di aterosclerosi, non sa dire in quale tipo di lesione vasale debbano tali alterazioni riportarsi: e d'altro canto è da mettere in rilievo come egli stesso parlando dei processi, che egli

designa colla denominazione di endoarterite, debba concedere che, come in certi casi di aortite luetica « auch hier spielen an den Gefässehen entzündliche und degenerative arteriosclerotische Prozess aufs engste ineinander, überlagern sich gegenseitig und erschweren die Beurteilung » (51). Dunque il giudizio di endoarterite in questi casi è anche per lui difficile, ciò che non lo è nei casi di rene grinzo secondario.

La necrosi delle piccole arterie, che si irradia qualche volta ai capillari glomerulari, viene invece da me riscontrata, ma su di essa Fahr stesso non sa dire basandosi su dati accettabili, come possa distinguersi dall'arteriosclerosi, alla quale viene appunto ascritta da altri AA. (Jores, Löhlein), al giudizio dei quali credo di dovermi associare sia perchè logicamente spiegabile coll'ischemia, che segue all'occlusione di tratti delle arterie a monte, sia poi perchè essa si riscontra in tutte le forme di rene grinzo vascolare, anche in quelle che Fahr ascrive alle forme aterosclerotiche pure, come egli stesso deve concedere e descrive nei reperti portati ad esempio della forma benigna. Io non saprei spiegarmi perchè mai in quella forma debbano avere le alterazioni necrotiche un significato e nella « maligna » un altro; nè vale il dire, come appunto dice Fahr, che nella forma maligna il reperto di esse è più frequente che non nella forma benigna.

Per quel che riguarda i glomeruli si avrebbero come caratteri differenziali la moltiplicazione dei nuclei delle anse e la proliferazione dell'epitelio capsulare. Prima di venire a parlare di essi credo opportuno di riferire il reperto di due casi, nei quali ho riscontrato tali fatti.

Osservazione XXI (Autopsia N. 348, a. 1925, Ist. Anat. Pat.). — U. di a. 38, verniciatore. Non coliche. Entra in clinica per tifo. Edemi al volto. Urine: peso spec. 1020, albumina 10 0/00, cilindri.

Diagn. anat. — Nefrosclerosi; ileotifo; tubercolosi ulcerosa dell'apice polmonare sin.; milza infettiva; fatti degenerativi del miocardio e del fegato.

Reni diminuiti di peso: manca l'indicazione del peso esatto.

Rep. istol. — Sclerosi estesa con atrofia del parenchima. Arterie medie e piccole estesamente aterosclerotiche con lume marcatamente ristretto e frequente degenerazione ialino-adiposa. In molti glomeruli notevole degenerazione grassa delle anse, in altri anse aumentate di volume, anemia delle stesse, nuclei proliferati, essudato amorfo in modica quantità presente nella capsula di numerosi glomeruli, meno frequentemente proliferazione dell'epitelio capsulare, quasi con formazione di semilune. Tubuli spesso dilatati, alcuni cistici, molti contenenti cilindri.

Osservazione XXII (Autopsia N. 320, a. 1923, Clin. mal. prof.). — U. di 38 a. decoratore. Morbillo nell'infanzia. Due coliche saturnine, una a 18 a. e l'altra a 23 a. A 31 a. ittero. Il 20 aprile 1924 notò malessere, stanchezza, cefalea; la diuresi si fece scarsa, comparvero pochi giorni dopo edemi, che aumentarono successivamente. Urine: peso spec. 1020, albumina 12 ‰, cilindri, leucociti. Muore con sintomi di uremia l'8 luglio 1924.

Diagn. anat. — Rene grinzo; ipertrofia cardiaca; sinechia totale della pleura destra; pericardite e pleurite sin. fibrinosa; degenerazione grassa del fegato. Rene sin. gr. 140; rene d. gr. 130.

Rep. istol. — Vaste zone di sclerosi con atrofia dei tubuli e ialinizzazione più o meno completa dei glomeruli e scarsi infiltrati. Grosse arterie normali; arterie medie e arteriole diffusamente e notevolmente aterosclerotiche con degenerazione grassa della parete in molte di esse. Nei glomeruli non ialinizzati la capsula è più o meno ispessita, anse anemiche, che occupano quasi tutto lo spazio capsulare, nuclei delle anse aumentati. Accanto a queste immagini che sono le più comuni si nota poi in alcuni glomeruli grasso ora

scarso ora abbondante negli endoteli, in altri glomeruli con anse meglio conservato si riscontra nella capsula essudato amorfo, in altri infine proliferazione dell'epitelio capsulare, che anche in certa quantità sfaldato e con granuli grassosi è commisto all'essudato amorfo, che giace nella capsula. I tubuli sono in gran numero dilatati e con epitelio basso; in molti tubuli l'epitelio è ricco di gocce grassose. Sono frequenti i cilindri e le minute cisti.

In questi due casi si trovano alterazioni del tutto uguali a quelle riscontrate negli altri venti casi e in più lesioni glomerulari recenti e diffuse, che si manifestano con aumento di volume delle anse, proliferazione degli endoteli e degli epiteli capsulari, essudazione nella capsula, fatti di degenerazione grassa dell'epitelio tubulare.

I fatti di glomerulite, per quanto palesi sono, direi così, come abbozzati nella maggior parte dei glomeruli e non assumono in questi reni l'aspetto morfologico completo, che si ha in casi in cui la glomerulite colpisce un rene prima normale. Ciò può essere naturalmente inteso in due modi che, cioè, la causa abbia agito in modo blando o che essa abbia trovato un terreno, che è in condizioni non propizie per rispondere allo stimolo.

Quest'ultima possibilità sembra a me la più logica e quella che bisogna accettare nell'interpetrazione della glomerulite in questi due casi. Ci troviamo infatti di fronte a reni, in cui i vasi erano prima del sopraggiungere della causa, che ha determinato la glomerulite, profondamente danneggiati, cosicchè l'apporto del sangue ai glomeruli scarso o del tutto manchevole ha determinato una risposta allo stimolo infiammatorio anch'essa scarsa. Ciò rientra del resto nell'ordine generale dei fenomeni infiammatori, nei quali il fattore vasale è tra i più importanti o addirittura il più importante. La prova di questa interpetrazione credo di vederla nel fatto che i glomeruli, che per le precedenti alterazioni vasali erano in questi due casi in condizioni di minorata irrorazione hanno risposto al nuovo stimolo colla degenerazione grassa, mentre i glomeruli, che dovevano essere i meglio conservati come si può dedurre dalla sottigliezza della capsula, dalla mancanza di fatti degenerativi delle anse, hanno risposto con attiva proliferazione degli endoteli ed epiteli, cosicchè in questi glomeruli i fatti di glomerulite assumono il quadro morfologico al completo. E allora, concludendo, ci troviamo di fronte a due casi, nei quali alle alterazioni aterosclerotiche preesistenti si sommano quelle di una glomerulite recente diffusa intra- ed extracapillare, la quale se è manifesta nella sua morfologia solo in una parte di glomeruli, ciò deve essere messo in rapporto colle condizioni di irrorazione preesistenti.

Sorge qui adesso la questione se questi due casi sono da ascrivere o no alla Kombinationsform di Volhard e Fahr. La risposta è negativa. Parlando infatti in questo senso i dati clinici (elevata albuminuria) e dal punto di vista morfologico il fatto che nella Kombinationsform non si avrebbero che rari glomeruli con fatti infiammatori, mentre qui la lesione infiammatoria è diffusa almeno a tutti i glomeruli capaci di rispondere a uno stimolo infiammatorio.

Ora non è possibile che Fahr (e con lui Volhard) dall'osservazione di casi simili sia stato indotto alla concezione della Kombinationsform? Löhlein ammette questa possibilità e aggiunge che verosimilmente da simili osservazioni Volhard e Fahr debbano essere stati indotti alla ricerca di processi infiammatori in casi di nefrosclerosi di origine vascolare e alla sopravalutazione

di piccoli fatti. Fahr si difende da questa accusa ed ammette che in casi con lesioni infiammatorie diffuse e recenti, come nei due da me esaminati, non si possa parlare di Kombinationsform, bensì di una glomerulonefrite sopravvenuta in un rene aterosclerotico, per quanto a volte, egli nota, la distinzione possa esser difficile. Ora fatta eccezione di questi due casi da giudicarsi a parte, negli altri venti di fatti glomerulari, che secondo Fahr sarebbero di natura infiammatoria, trovo solo l'aumento dei nuclei in qualche glomerulo, mancando completamente la proliferazione epiteliale. Come avanti notavo si ha nei miei casi in qualche glomerulo l'epitelio capsulare più appariscente, ma non si tratta di fatti proliferativi, bensì di assunzione di un maggior volume degli elementi preesistenti, immagini queste già da parecchi anni messe in evidenza da Herxheimer nella descrizione della ialinizzazione dei glomeruli nell'arterosclerosi renale. Solo in qualche raro punto e sempre in vicinanza di anse ialinizzate si ha una lieve proliferazione dell'epitelio, ma questi fatti si riscontrano, come Fahr stesso ammette, anche nel rene grinzo aterosclerotico. L'aumento dei nuclei è invece, per quanto raro riscontrabile nel rene saturnino, ma è da notare che esso è un dato molto discusso e che viene considerato da alcuni AA. (Löhlein, Herxheimer) in contrapposto a Fahr, non come infiammatorio, ma come riparativo e che ad ogni modo sarebbe del tutto insufficiente alla distinzione di due quadri istologici, tanto più se si pensa che esso è anche riscontrabile nel rene grinzo aterosclerotico, come Fahr stesso ammette.

Per queste considerazioni non credo che il rene saturnino sia da ascrivere, come vorrebbe Fahr, alla Kombinationsform, seppure questa forma in genere esista. Sulla sua esistenza col mio maestro prof. Pepere sono molto scettico. L'esame istologico sistematico dei reni grinzi in genere occorsi alla nostra osservazione ha fatto notare che essi erano tutti da ascrivere o alla forma di rene grinzo secondario o a quella aterosclerotica, includendo in quest'ultima sia quelli con lesioni a focolaio sia quelli con lesioni diffuse con prevalente partecipazione delle arteriole (Nefrocirrhosis arteriolosclerotica progressa di Löhlein, Aschoff, Herxheimer). Appunto in quest'ultima forma di nefrosclerosi vascolare giudico per le considerazioni suesposte che debba rientrare il rene grinzo saturnino. In questi casi si arriva all'insufficienza renale per le sole alterazioni aterosclerotiche dei vasi renali e consecutiva lesione del parenchima. Credo di poter anzi aggiungere qui che la lesione del parenchima può non essere anatomica. Tale giudizio fondo principalmente su di un caso (oss. III), nel quale ho riscontrato lesioni vasali gravi specie delle arteriole mentre i glomeruli e i tubuli erano ancora nella massima parte ben conservati, eppure si era avuta la morte per uremia. Un caso analogo fu visto da Löhlein. Nel mio caso dal reperto anatomico si desume che alla lesione di piccoli tratti verificatisi con decorso lento e formazione quindi delle minute cicatrici, che si riscontrano nella corteccia, sia sopravvenuta una rapida lesione diffusa delle arteriole, che ha determinato l'insufficienza funzionale prima che si fosse arrivati alle lesioni morfologiche delle parti secernenti.

Dunque la lesione vasale, se diffusamente colpisce le arteriole, è sufficiente a determinare quelle condizioni, che conducono alla insufficienza funzionale anche prima che essa induca nel parenchima quelle alterazioni morfologiche,

che vi indurrebbe, se il decorso fosse meno maligno. Ora in questo senso, e non in quello di Fahr, credo si debba parlare di malignità o di benignità di una nefrosclerosi, cioè, diffusione del processo aterosclerotico e limiti di tempo dentro i quali tale diffusione si compie. E a questo proposito trovo giusta una osservazione di Fahr, che, cioè, le forme maligne, non nel suo senso morfologico però, in genere si trovino più frequenti al disotto di 50 anni di età, mentre le benigne al disopra di tale età; e verosimilmente ha egli ragione d'invocare perciò una causa che danneggi i vasi renali per la sua azione diretta su questi, che sia diversa da quelle comuni funzionali e chimiche, che intervengono nella produzione della arteroslerosi senile dei grossi vasi. Ciò che nei riguardi del rene saturnino, è il caso di ammettere, come vedremo più dettagliatamente in seguito.

Sul mio giudizio suesposto la istogenesi del rene grinzo saturnino dovrebbe essere quella delle nefrosclerosi vascolari, cioè: lesione primitiva dei vasi, successiva lesione glomerulare ed esito finale in sclerosi con atrofia dei tubuli. Ma si oppone a questa concezione il giudizio di alcuni AA., i quali ammettono che si arrivi allo stesso esito, ma con una successione di fatti diversa, in quanto il primo danno si avrebbe nei tubuli, loro atrofia, sclerosi per proliferazione connettivale intorno ad essi e tardivamente per azione del Pb. sui vasi, lesione di questi e infine dei glomeruli.

A questo modo di vedere, che equivale all'ammettere una sclerosi puramente nefrotica, almeno in un primo tempo, è da obbiettare anzitutto come questa rappresenti una delle forme più controverse di rene grinzo. La descrizione di due casi fatta da Volhard e Fahr suscitò le più aspre critiche da parte di Löhlein, e Fahr deve oggi riconoscere la giustezza di almeno una delle critiche mossegli, che, cioè, in questi casi i glomeruli sono profondamente alterati e che l'atrofia e scomparsa del parenchima è dovuta alla cessata funzione del glomerulo per la sua ialinizzazione. Su questo rapporto tra glomerulo e parenchima il giudizio è ormai unanime fra gli AA., che autorevolmente si sono occupati di patologia renale (Aschoff, Löhlein, Herxheimer ed a.).

Già questo fatto potrebbe in certo modo aprioristicamente far scartare l'ipotesi di una nefrite epiteliale saturnina, secondo l'espressione di Pinard, che conduca alla sclerosi. Ma oltre alle superiori considerazioni si oppone al giudizio dei suddetti AA. il quadro anatomo-istologico di un rene grinzo da nefrosi, secondo le descrizioni, che esistono in letteratura totalmente diverso da quello del rene grinzo saturnino e poi il quadro clinico di una nefrosi, che bisognerebbe ammettere come inizio delle alterazioni renali nel saturnismo, mentre il decorso del rene saturnino dal suo inizio g blando e subdolo e così rimane fino alla fase di scompenso. Ma sopratutto parlano contro i dati istologici, che io rilevo dall'esame di nove casi, che si riferiscono ad individui esposti ad intossicazione da Pb, in sei dei quali si erano avute coliche saturnine e in uno gotta e tutti morti per malattie varie prima che si fosse arrivati alla insufficienza renale. Su questi casi con lesioni renali di grado diverso si può seguire l'evoluzione dei processi istopatologici del rene saturnino.

Osservazione XXIII (Autopsia N. 214, a. 1920, Clin. mal. prof.). — U. di 44 a., fonditore di caratteri. Ha avuto due coliche saturnine a 43 a. Morto con sintomi di peritonite acuta.

Diagn. anat. — Peritonite purulenta da perforazione appendicolare; rigonfiamento torbido dei parenchimi.

Reni di volume normale; capsula svolgibile; superficie liscia; scoloramento della corticale, che è di spessore normale; limiti fra le due sostanze evidenti.

Rep. ist. — Qualche rara e minuta cicatrice della cortex corticis, del resto trama connettivale di spessore normale, solo in qualche piccolo tratto di poco più spessa che normalmente. Qualche arteria media presenta pareti ispessite con iperplasia dell'elastica interna, ma con lume di ampiezza normale o di poco ristretto; del resto sistema vasale di aspetto normale. In qualche glomerulo la membrana basale dell'epitelio capsulare è lievemente ispessita; non proliferazione dell'epitelio capsulare, nè aumento dei nuclei delle anse glomerulari; rari glomeruli ialinizzati. Le cellule epiteliali dei tubuli sono rigonfie e qualcuna con minuti granuli grassosi.

Osservazione XXIV (Autopsia N. 219, a. 1920, Clin. mal. prof.). — U. di 43 a., verniciatore. Fa il verniciatore dal 14° anno. Non coliche. Da giovane reumatismo. Soffre da anni di facile stanchezza e affanno. Soffi cardiaci. Non edemi. Urine: peso specifico 1012; albumina tracce; nulla nel sedimento.

Diagn. anat. — Esiti di endocardite mitralica con insufficienza valvolare; esiti di pleurite adesiva destra; stasi nei vari organi. I reni presentano note di stasi cronica e qualche raro punto con superficie zigrinata. Rene sin. gr. 165; rene d. gr. 135.

Rep. ist. — Qualche minuta zona di sclerosi alla cortex corticis, nel resto lieve ispessimento diffuso della trama. Vasi quasi tutti con pareti di aspetto normale, solo in qualche arteriola specie nelle zone sclerotiche si nota iperplasia delle fibre elastiche. Stasi. In qualche glomerulo la capsula è ispessita; l'ispessimento però è modico; anse ripiene di sangue; nella capsula di molti glomeruli presenza di albumina e in qualcuno sfaldamento epiteliale. Epitelio tubulare rigonfio con minuti granuli grassosi nel protoplasma.

Osservazione XXV (Autopsia N. 354, a. 1924, Clin. mal. prof.). — U. di 42 a., verniciatore. Ripetute coliche saturnine dai 22 ai 27 anni. Urine: tracce di albumina, cilindri.

Diagn. anat. — Cirrosi epatica venosa; occlusione delle grosse vie biliari con ittero; miocardite interstiziale cronica; dilatazione cardiaca; stasi renale; tumore di milza.

Reni aumentati di volume; capsula svolgibile superficie liscia; sostanza corticale ben delimitabile dalla midollare; colorito rosso-bruno di entrambe le sostanze. Rene sin. gr. 190; rene d. gr. 170.

Rep. ist. — Rarissime e minute cicatrici della cortex corticis, trama nel resto lievemente ispessita. Modica iperplasia dell'elastica nelle arterie medie, il cui lume è di ampiezza pressochè normale. Glomeruli alcuni con ispessimento più o meno apprezzabile della capsula. Anse di aspetto normale ripiene di sangue. Lievi fatti di stasi. Modica quantità di grasso negli epiteli tubulari.

Osservazione XXVI (Autopsia N. 317, a. 1923, Clin. mal. prof.). — U. di 51 a., verniciatore. Fa il verniciatore dal 12° anno. Non coliche. Soffre di gotta da un anno. Ipertensione; non azotemia; non edemi. Urine: peso specifico basso, tracce di albumina.

Diagn. anat. — Ipernefroma bilaterale; rene grinzo; esiti di endocardite aortica; bronchite cronica.

Reni diminuiti di volume e di peso (rene sin. gr. 120; rene d. gr. 120); superficie uniformemente granulosa; riduzione delle due sostanze specie della corticale, che è di colorito grigiastro; limiti fra le due sostanze riconoscibili.

Rep. ist. — Trama notevolmente e diffusamente ispessita alla corticale e alla midollare con formazione di zone sclerotiche alla corticale, che ricordano per la loro forma le cicatrici da infarto. Arterite medie diffusamente arterosclerotiche con lume più o meno ristretto; arteriole anch'esse in gran parte con pareti ispessite e lume ristretto. Molti glomeruli ialinizzati, altri con ispessimento marcato della capsula e con anse ben conservate o in parte ialinizzate e con presenza di grasso in esse, altri ipertrofici. Atrofia di molti tubuli, altri dilatati e con epitelio basso, quasi di aspetto endoteliale. Qualche cilindro.

Osservazione XXVII (Autopsia N. 11, a. 1911, Clin. mal. prof.). — U. di 35 a., verniciatore. Ha fatto il verniciatore per 18 anni. Non coliche saturnine. Colite da qualche mese. Muore per ascesso epatico. Manca il reperto anatomico.

Rep. ist. — In qualche piccolo tratto della *cortex corticis* aumento del connettivo con modica atrofia del parenchima. Nel resto stroma, vasi e glomeruli di aspetto normale. Nei tubuli cellule epiteliali rigonfie con qualche gocciola di grasso nel loro protoplasma, specie nei tubuli retti.

Osservazione XXVIII (Autopsia N. 231, a. 1921, Clin. mal. prof.). — U. di 46 a., veniciatore. Ha fatto il verniciatore da ragazzo. Ha avuto coliche saturnine. Urine: peso specifico 1025, tracce di albumina, nulla nel sedimento.

Diag. anat. — Aneurisma dell'aorta addominale apertosi nel cavo addominale; arterosclerosi e sifilide dell'aorta; ipertrofia cardiaca; stasi nei vari organi. Reni di volume normale; consistenza aumentata; colorito rosso-bruno delle due sostanze.

Rep. ist. — Trama modicamente, ma diffusamente ispessita. Iperplasia delle fibre elastiche in molte arterie, in qualcuna con degenerazione grassa delle pareti e restringimento del lume. Rari glomeruli ialinizzati; in quasi tutti i glomeruli capsula ispessita per quanto le anse si presentino di aspetto normale. Nulla di notevole nei tubuli, eccetto modica presenza di grasso nell'epitelio specie nei tubuli retti.

Osservazione XXIX (Autopsia N. 807, a. 1926, Ist. Anat. Pat.). — U. di a. 52, decoratore. Ebbe morbillo e angina nell'infanzia. A 18 anni colica saturnina, a 19 anni tifo, a 23 anni colite ed ittero, a 32 anni dolori articolari ai piedi. Non bevitore. A 51 anno cominciò ad avvertire peso, tensione e tumefazione all'addome, senso di debolezza, facile cardiopalmo e dispnea. Riduzione di volume del fegato, ascite. Urine: tracce di albumina e di glucosio, qualche cilindro.

Diag. anat. — Cirrosi epatica venosa con ascite; splenomegalia; stasi e cicatrici aterosclerotiche ai reni; dilatazione cardiaca; stasi nei vari organi.

I reni si presentano di volume normale; capsula svolgibile; superficie sottocapsulare in gran parte liscia, in qualche punto minute rientranze in corrispondenza delle quali si nota fine granulosità; corteccia alquanto tumida ed iperemica ben delimitabile dalla midollare, ridotta di spessore e di aspetto cicatriziale in corrispondenza delle rientranze della superficie.

Rep. ist. — Zone cicatriziali corticali, che ricordano nella forma le cicatrici da infarto; trama nel resto modicamente ma diffusamente ispessita. Al difuori delle cicatrici pochi glomeruli ialinizzati, molti con capsula ispessita, in qualcuno notevolmente. Arterie medie con ben evidente iperplasia delle fibre elastiche, in molte degenerazione ialino-lipoidea della parete; lume in molte ristretto, in alcune dilatato. In molte arteriole degenerazione grassa. Nell'epitelio tubulare rari granuli di grasso.

Osservazione XXX (Autopsia N. 626, a. 1926, Ist. Anat. Patol.). — U. di 39 a., verniciatore. Ha fatto il verniciatore da ragazzo. Coliche saturnine.

Diag. anat. — Polmonite crupale del lobo superiore destro; esiti di pleurite adesiva bilaterale; nefrite parenchimatosa; dilatazione cardiaca.

Reni di volume normale; capsula svolgibile; superficie liscia; sostanza corticale tumida iperemica ben delimitabile dalla midollare.

Rep. ist. — Rare e piccole zone della *cortex corticis* con aumento del connettivo e atrofia del parenchima; trama connettivale nel resto di spessore normale. Vasi di aspetto normale. Glomeruli con capsula sottile, anse anemiche, essudazione amorfa nella capsula. Fatti degenerativi dell'epitelio tubulare. Cilindri.

Osservazione XXXI (Autopsia N. 653, a. 1926, Ist. Anat. Patol.). — U. di 46 a., verniciatore. Coliche saturnine. Segni di nefrite da anni. Viene ricoverato, di urgenza, in coma e muore poco dopo.

Diag. anat. — Emorragia cerebrale con distruzione del talamo ottico e della branca posteriore della capsula interna di destra; rene grinzo; arterosclerosi diffusa; esiti di pleurite adesiva destra.

Reni diminuiti di volume e di peso (rene sin. gr. 125, rene d. gr. 120);

capsula non ben svolgibile per minute aderenze; superficie diffusamente granulosa; granuli di grossezza non uniforme; riduzione nello spessore della corticale e della midollare, specie della prima; limiti fra le due sostanze non ben riconoscibili.

Rep. ist. — Vaste zone sclerotiche, anche nel resto la trama è aumentata di spessore. Grosse arterie di aspetto normale; arterie medie e piccole diffusamente arteroscleroticlie. Molti glomeruli completamente ialinizzati, gli altri con capsula marcatamente ispessita; in alcuni di questi anse di aspetto normale, in altri parzialmente ialinizzate; modica proliferazione dell'epitelio capsulare in vicinanza di anse ialinizzate. Tubuli in grandissima parte atrofici, alcuni dilatati. Numerosi cilindri e minute cisti.

Dall'esame istologico di questi casi risultano lesioni di diverso tipo e grado, alcune delle quali sono da mettere in rapporto con la malattia, che causò la morte. Non mi dilungo nella discussione dei singoli casi, ma credo di poter rilevare come dato fondamentale a tutti comune, che qui interessa, *un nesso costante quantitativo fra lesioni vasali di natura arterosclerotica e lesioni corrispondenti dei glomeruli e dei tubuli.* A questo debbo aggiungere che le lesioni glomerulari non solo quantitativamente, ma anche qualitativamente sono in diretto rapporto con l'arterosclerosi.

Ho avanti ricordato, parlando dei casi di rene grinzo con insufficienza funzionale, quali siano queste lesioni; ora esse si ripetono nei loro diversi stadi in questi casi. Quest'ultima osservazione vale specialmente per Pinard, il quale esclude la patogenesi vascolare del rene grinzo saturnino e d'altro canto nella descrizione del quadro istologico di questo dà egli stesso i dati, che caratterizzano il rene grinzo da arterosclerosi dei vasi renali. Se egli pensasse che i glomeruli presentano quelle alterazioni, che egli descrive, perchè si ha da fare con un rene arterosclerotico, non troverebbe da meravigliarsi delle loro caratteristiche e non giudicherebbe che esse rappresentino un quid speciale della « nefrite saturnina ».

L'evoluzione dei processi patologici al lume di questi nuovi casi parla ancora nettamente contro il giudizio di Volhard; nulla qui si trova, che possa esser riportato ad una glomerulonefrite cronica in evoluzione verso il rene grinzo secondario.

Infine ho qui da notare che per i sostenitori della concezione che il danno primitivo nel rene saturnino si abbia nell'epitelio tubulare cui seguirebbe la sclerosi dell'organo, non vale l'invocare a sostegno di questa loro concezione, come fa qualcuno (Perussia e a.) i risultati sperimentali. L'esperimento ha dato in mani diverse risultati fra loro diversissimi, fra i quali, se predomina il reperto di lesioni epiteliali, si trovano anche reperti di lesioni vasali e qualche autore (Hoffa) riporta addirittura a queste la genesi delle modificazioni sclerotiche, che si verificano nel rene degli animali dopo un lungo trattamento con Pb. Ma sopratutto è da notare quanto dice Devoto a proposito dei reperti sperimentali, che, cioè, si possono negli animali provocare lesioni diversissime colla somministrazione di Pb a seconda della quantità di tossico somministrata e che si ottiene il quadro di una nefrosclerosi colla somministrazione prolungata e a piccole dosi. L'importanza di quest'ultimo dato sperimentale risulta da sè stesso evidente: sono quest'ultime le condizioni sperimentali, che più si avvicinano a quelle dell'intossicazione dell'uomo, mentre il breve e tumultuoso trattamento di animali con Pb si allontana completa-

mente da quanto si verifica nella patologia umana e il risultato di un tale esperimento, che determina fatti degenerativi del parenchima renale e porta rapidamente a morte gli animali, è privo di valore per la spiegazione della istogenesi del rene grinzo saturnino, che con esso si voleva indagare.

Ed è bene mettere qui in rilievo che la nefropatia saturnina nell'uomo è una malattia squisitamente cronica. Ciò risulta da dati clinici e anatomici in maniera molto chiara. Solo Müller, a quanto io abbia potuto riscontrare nella letteratura, ammette che in qualche caso si possa avere un decorso subcronico, nel qual caso si avrebbe un reperto anatomico simile a quello del grosso rene bianco. Questo fatto non confortato da osservazione analoga di altro autore, lascia naturalmente il sospetto che Müller non abbia ben vagliato il movente etiologico di un tal reperto.

Nel numero considerevole dei casi di saturnismo occorsi nella Clinica delle malattie professionali di Milano dal 1911 ad oggi non ho riscontrato alcun caso che possa dar ragione a Müller, intendo naturalmente casi in cui sia esclusa la compartecipazione al processo patologico del rene di un'altra causa. Trovo per es. il caso di un tipografo di 30 anni nel quale in vita fu diagnosticata una glomerulonefrite, diagnosi confortata all'autopsia dal reperto di un grosso rene bianco, al cui esame istologico trovo il quadro completo di una glomerulonefrite subcronica con lesioni glomerulari tipiche di glomerulite intracapillare. Ora vagliando l'anamnesi e l'intero reperto anatomo-clinico si deve escludere che questo sia un rene da intossicazione da Pb, poichè questo operaio, per quanto esposto all'intossicazione saturnina, non aveva mai presentato alcun segno di saturnismo, si era d'altra parte ammalato improvvisamente con pleurite essudativa e nefrite.

È naturale che simili casi in cui l'azione del Pb è certamente da escludere come agente etiologico, possano indurre tuttavia in inganno. Oltre a ciò è da notare che modificazioni istologiche di una glomerulonefrite cronica di etiologia non saturnina possono sommarsi a quelle dianzi descritte del saturnismo cronico e determinare quindi un quadro istologico molto complesso, come nel citato caso di Löhlein, pel quale egli trova difficile la diagnosi differenziale istologica fra glomerulonefrite cronica e nefrosclerosi vascolare.

Ora se le alterazioni, che si riscontrano nei nove casi avanti descritti di saturnini non morti per uremia e che dànno l'immagine di stadi più o meno progrediti della malattia, sono in pieno accordo con quelle del quadro terminale, bisogna vedere se lo sono d'altra parte anche con le lesioni, che si hanno durante la colica saturnina.

Ho avanti ricordato il giudizio di Volhard (e Fahr) (1) che, cioè, durante

---

(1) È da ricordare che Volhard e Fahr esprimono tale giudizio nella monografia fatta insieme « Die Brigtsche Nierenkrankheit », ma che successivamente Fahr si è allontanato dal giudizio di Volhard, come ho già ricordato nella esposizione della letteratura, ed egli non ammette ora una glomerulonefrite in coincidenza delle coliche saturnine. Oltre a ciò egli è contro la teoria di Volhard sulla patogenesi da spasmo vasale della glomerulonefrite diffusa. Anche recentissimamente (*Deut. med. Wochenschr.*, 1926, n. 18) egli torna ad esprimersi contro questa teoria e critica l'osservazione di Kuczynski, che tendeva a dare ad essa una base anatomica. Del resto la divergenza di vedute tra Volhard e Fahr nel periodo successivo alla pubblicazione della monografia fatta insieme riguarda numerose questioni di patologia renale.

la colica si avrebbe una glomerulonefrite. A me manca l'osservazione diretta di tali casi, nè mi è riuscito di trovarne la descrizione in letteratura. D'altro canto, come risulta da una tabella contenuta nella monografia di questi AA. e successivamente riportata da Volhard nel trattato di Mohr e Staehelin, si vede che i casi di rene saturnino occorsi alla loro osservazione erano solamente tre e tutti e tre allo stadio terminale e sui quali per di più esprimevano (allora insieme e d'accordo) il parere che non si trattasse della fase finale di una glomerulonefrite, ma piuttosto delle conseguenze di un'affezione vasale primitiva (con ciò contraddicendosi in parte con quanto dicono in altro punto della monografia). E allora su che fonda Volhard il suo giudizio? Si vede chiaramente da quanto con Fahr espone nella monografia fatta con questo A. e da quello, che egli dice nel trattato di Mohr e Staehelin, che il giudizio vien fondato su soli dati clinici e sopratutto sulla sua concezione che la patogenesi della glomerulonefrite stia nello spasmo vasale, e che il saturnismo e specie la colica saturnina rappresenti l'esempio più dimostrativo in questo senso (1).

A parte la concezione dello spasmo vasale, sulla quale qui non è il caso d'intrattenersi, e volendo considerare i dati clinici, è da ricordare intanto che appunto basandosi su di essi Legge e Goadby escludono una nefrite acuta da Pb, e poi dai dati clinici stessi risulta che durante la colica nel maggior numero di casi si ha solamente albuminuria senza alcun reperto patologico nel sedimento (Giglioli). Quanto questo semplice reperto sia lontano da quello della glomerulonefrite con fatti nefrotici dell'eclampsia, alla quale sarebbe uguale quella da Pb durante la colica secondo Volhard, non è necessario venga dimostrato.

Io penso, e a ciò sono indotto dalla osservazione dei nove casi avanti ricordati, che durante la colica per l'eliminazione di tossici (non solo del Pb) si abbiano delle lesioni ora più ora meno marcate di carattere solamente degenerativo rapidamente riparabili, le quali non possono esser messe in rapporto con l'evoluzione del rene grinzo saturnino.

È da vedere ora come le lesioni renali nel saturnismo siano da mettere in rapporto colle altre lesioni prodotte dall'intossicazione o almeno con quelle che rivestono un carattere generale.

Sono da tener presenti in questo senso due ordini di fatti: quelli cardiovasali e quelli del mutato metabolismo dell'acido urico.

I fatti vasali, che dopo una certa durata dell'intossicazione si appalesano all'anatomopatologo sotto la forma di lesioni arterosclerotiche interessanti

---

(1) Volhard e Fahr nella loro monografia « Die Brigtsche Nierenkrankheit » citano Müller e riportano tra virgolette un periodo della relazione sul morbo di Brigt tenuta da questo A. nel IX Congresso dei patologi tedeschi (1905); lo stesso periodo viene poi da Volhard riportato nel trattato di Mohr e Staehelin. Leggendo questa citazione si acquista la convinzione che anche Müller giudichi il rene saturnino come un rene angiospastico. Si tratta però di un errore di citazione: all'aggettivo « angiosklerotischen » del testo, è sostituito l'aggettivo « angiospastischen »; il significato naturalmente ne viene completamente modificato.

l'aorta e gli altri vasi in estensione ed intensità variabili, spesso notevoli, sono messi da alcuni AA. a fondamento della patologia saturnina. Il Pb agirebbe precocemente sui vasi, cosicchè questi e con essi il cuore, secondo qualche autore sarebbero i primi ad esserne colpiti. Clinicamente si osserva già all'inizio delle manifestazioni tossiche da Pb ipertensione arteriosa, per quanto modica e oscillante, che diventa poi nel saturnino intossicato da lungo tempo di qualunque età egli sia, permanente, per quanto accompagnantesi ad oscillazioni con pressione, che va perfino al disotto della norma.

In questi fenomeni d'ipertensione Vaquez (52) sostiene debba ricercarsi la patogenesi del saturnismo: così nel saturnino recente si avrebbero crisi vasocostrittrici nel territorio dello splancnico con spasmo dell'intestino e dolore (colica saturnina); in seguito le crisi vasocostrittrici si estenderebbero agli altri territori vascolari, specie a quelli encefalici, con danno dei vari organi.

Oltre al Vaquez altri AA. (Kusmaul, Pal, Boveri) giudicano che alle crisi vasali e loro conseguenze sui vasi stessi e sugli organi da essi irrorati sia dovuta la maggior parte dei fatti patologici del saturnismo.

Si è cercato d'indagare l'azione del Pb sui vasi per spiegare i fenomeni d'ipertensione e si è visto (Albertoni, Ruffini) che il Pb penetrato in circolo esercita la sua azione primitivamente sulle fibre muscolari lisce vasali. Siccardi (53) provò ciò anche su vasi isolati.

Crisi vasali ed ipertensione così spiegate sono state messe a fondamento della patologia renale, specie le prime, come avanti ricordavo, nella concezione di Volhard. Quanto poco fondata sia questa concezione, ho detto già, d'altra parte per la ipertensione nel saturnismo la dottrina dello spasmo vasale per azione diretta del Pb sui vasi non è pacificamente accettata e per essa esistono gli stessi dubbi, che numerosi ci si presentano ogni qualvolta vogliamo indagarne la genesi, specie quando coesista una lesione renale e tanto più naturalmente se questa è ad andamento cronico, come è appunto quella del rene saturnino.

Non mi intratterrò a riportare le diverse opinioni espresse sul rapporto rene e aumento di pressione sanguigna e più precisamente tra questa e nefrosclerosi vascolare, accennerò solamente come una serie di autori ammetta come primitiva la lesione renale e un'altra serie di autori invece come primitiva la ipertensione. È del resto la stessa questione sul rapporto tra ipertensione e arteroscleroși. D'altra parte poi ammessa l'origine renale dell'aumento di pressione sanguigna nelle nefrosclerosi vascolari resta oscura la patogenesi: esclusa la vecchia concezione meccanica di Traube, ormai credo da nessuno più seguìta, si contendono il campo la concezione chimica, che spiega la ipertensione con la ritenzione di sostanze tossiche ipertensive, e quella nervoso-riflessa, la quale ultima si riannoda in certo modo alla concezione chimica per quel che riguarda l'adrenalinemia. In quest'ultimo caso però l'adrenalinemia non sarebbe primitiva, ma secondaria alla lesione renale e da questa dipendente. Ora appunto quest'ultimo modo di vedere urta contro il giudizio di alcuni autori per quel che riguarda la ipertensione nel saturnismo, in quanto l'adrenalinemia sarebbe primitiva nel saturnino, ammettendo che

il Pb agirebbe sulle capsule surrenali determinando ipersecrezione (ipersurrenalismo di Bernard e Bigard), ciò che troverebbe una conferma nel fatto che qualche A. (Cesa-Bianchi) ha notato aumento di volume nelle capsule surrenali dei saturnini. Da ciò risulta come alla teoria dello spasmo vasale e ipertensione, per azione diretta del Pb sui vasi, si passi a quella dell'ipersurrenalismo e naturalmente la questione diventa più complessa dato l'istituirsi dell'arterosclerosi e con essa della nefrosclerosi.

Comunque stiano le cose, qui non è il caso di dilungarmi oltre su tanto dibattuta questione, che riguarda non solo quanto si verifica nel saturnismo, ma altri stati morbosi generali, che si accompagnano ad arterosclerosi e nefrosclerosi e alla soluzione della quale, a quanto io credo, l'anatomopatologo può molto meno del clinico portare un contributo, sfuggendogli il dato morfologico di molte modificazioni funzionali, specie delle iniziali, che sono le più preziose per la soluzione della questione, in quanto coll'istituirsi del quadro clinico complesso e con esso del quadro anatomico, le lesioni morfologiche sono così varie da non poterne ricavare i dati utili.

Concludendo su quanto ho detto sopra, un solo dato di fatto possiamo, a mio avviso, tener presente confortato dall'osservazione clinica e dall'esperimento: l'azione del Pb sulle fibre muscolari lisce dei vasi e considerare il Pb come un tossico vasale (1).

Per ciò che riguarda il mutato ricambio, è noto che il saturnino cronico è un uricemico. Ciò era stato già rilevato da Garrod (1854) e in Inghilterra è da tempo opinione diffusa che su di una cachessia saturnina si sviluppi una diatesi urica; ciò che è stato però contestato da autori francesi, fra i quali Charcot e Bouchard, e tedeschi con Ebstein v. Leyden, Senator e a... È merito del Preti, della Scuola di Devoto, di aver ripreso la questione e di aver portato un notevole contributo clinico e sperimentale per la sua soluzione. Questo autore constatò le proprietà catalizzatrici del Pb sui fermenti, che agiscono nella scomposizione dell'azoto coagulabile in azoto incoagulabile (54), su quelli che conducono alla formazione dei monoamminoacidi e delle basi puriniche (55) e che introdotto nell'organismo in dosi non tossiche accelera il ricambio dell'azoto e determina un aumento dell'eliminazione dell'urea e dell'acido urico (56). Queste ultime ricerche ebbero conferma in una pubblicazione di Hirokawa (57). Preti (58) stesso partendo dai dati di queste ricerche, ne istituì altre sul ricambio dell'acido urico in saturnini e notò che nel sangue di questi l'acido urico è aumentato e che questo aumento è spiccato nei saturnini recenti, nei quali l'avvelenamento è avvenuto rapidamente, e che esso è «in relazione all'iperproduzione di acido urico, la quale può essere il risultato di un'azione del Pb sui fermenti uricopoietici» (dunque acido urico endogeno).

(1) Ciò non pregiudica la questione se la ipertensione si abbia solo per l'azione diretta del Pb sui vasi o anche con l'intermediario dell'adrenalinemia nel saturnino recente, e quanta parte vi abbia poi nel saturnino cronico l'arteriosclerosi e la nefrosclerosi.

*
* *

Nell'uricemia saturnina così provata si è visto il fattore fondamentale della patologia saturnina o almeno di molti dei fatti patologici che si osservano nel saturnismo cronico. Così si è assimilato il rene saturnino a quello uricemico, che sarebbero uguali non solo per il dato anatomo-istologico, ma anche e sopratutto nella loro patogenesi collegato intimamente con la personalità chimica dell'ammalato, uguale nell'uricemia classica e in quella saturnina.

Ora accenni a un ravvicinamento delle lesioni renali nel saturnismo cronico a quelle del rene uricemico risalgono a Bentley Todd (1857), se ne trovano poi in Pedell (1884) e in Luff (1900). Più tardi Minkowski con maggiori dettagli paragona il rene saturnino a quello uricemico e recentemente Brogsitter e Wodarz stabiliscono un parallelismo tra le lesioni renali, che si riscontrano nell'uricemia e nel saturnismo. Anche Fahr ascrive fra le nefrosclerosi vascolari (forma maligna, nel suo senso) il rene uricemico e quello saturnino. Bisogna notare che l'uricemia può apportare danno al rene indipendentemente dalle lesioni vasali, nel senso che l'eliminazione dei sali di acido urico può direttamente determinare fatti degenerativi dell'epitelio tubulare, fatti questi da Fahr ascritti alle alterazioni nefrotiche. Però, a parte questo fatto, che può aversi come solo reperto renale negli uricemici giovani, il rene uricemico è un rene arteriosclerotico e il parallelismo stabilito da qualche autore, come sopra notavo, corrisponde ai fatti. Non solo, un altro dato è da tener presente: l'arteriosclerosi diffusa, che si ha nell'uricemia e nel saturnismo. Ciò preso come dato di fatto, senza addentrarci peraltro nella patogenesi dell'arterosclerosi, che molto lontano ci porterebbe dall'argomento qui trattato.

Credo interessante citare a proposito di quanto ho qui ricordato come recentemente Brugsch parlando dell'uricemia nel trattato di patologia speciale medica diretto da lui e da Kraus cita un solo caso ad esempio di rene uricemico e in questo caso si trattava di un saturnino cronico.

Certamente non può escludersi la parte forse notevole che ha sul rene (e sul restante organismo) nel saturnismo cronico il mutato ricambio urico. Però il fatto che le lesioni renali, dipendenti, come risulta da quanto ho esposto, da lesione vasale primitiva, sono nel saturnismo ad evoluzione più rapida che non nell'uricemia classica, ci deve portare a vedere nell'azione tossica esercitata direttamente sui vasi dal Pb un fattore patogenetico importantissimo. Devoto stesso, il quale dice che il quadro morboso del saturnino va spiegato essenzialmente col mutato ricambio dell'acido urico di esso, mette in evidenza un dato clinico prezioso, che, cioè, nell'uricemia saturnina gli elevamenti della pressione sanguigna sono più forti che nell'uricemia classica non su base saturnina, ciò che implicitamente parla, secondo me, in favore del fattore Pb quale tossico vasale nella genesi dell'aterosclerosi generale e quindi del rene grinzo nel saturnismo.

CONCLUSIONI.

1) il rene grinzo saturnino è da ascriversi alle nefrosclerosi vascolari e più precisamente alla Nephrocirrhosis arteriosclerotica progressa (Löhlein, Aschoff, Herxheimer), non giudicando accettabile la concezione della Kombinationsform di Volhard e Fahr in senso generale e nel caso speciale per il rene saturnino;

2) la sua istogenesi è quindi quella delle nefrosclerosi vascolari, cioè da alterazione primitiva dei vasi e non, come qualche autore ammette, da lesione epiteliale primitiva, cui solo in secondo tempo si aggiungerebbero le lesioni vasali;

3) non è provata l'esistenza di una glomerulonefrite acuta o subacuta da Pb; i dati su cui qualche autore crede di poterne ammettere l'esistenza non sembrano fondati e tali da resistere alla critica e d'altro canto sono contradetti dall'osservazione di altri AA.;

4) nella patogenesi del rene saturnino sono da tenere in considerazione e il mutato ricambio urico dell'ammalato, che ne fa di esso un uricemico (da ciò la concezione che il rene saturnino sia uguale all'uricemico) e specialmente l'azione diretta sulle arterie renali (e in genere su tutte le arterie dell'organismo) del Pb, che ne rappresenta un tossico, d'onde un carattere di maggiore malignità nel decorso del rene saturnino rispetto a quello semplicemente uricemico.

BIBLIOGRAFIA.

(1) GIGLIOLI. Il Ramazzini, 1915.
(2) BEZZOLA. Il Lavoro, 1913.
(3) LANCEREAUX. Gazette médicale de Paris, 1862.
(4) TANQUEREL DES PLANCHES. Traité des Maladies du plomb, 1839.
(5) OLLIVIER. Arch. gén. de Méd., 1863.
(6) RENAUT. *De l'intoxication saturnine chronique.* Paris, 1875.
(7) HORTOLÈS. *Etude du processus histologique des néphrites.* Paris, 1881.
(8) JOHNSON. Brit. med. Journ., 1867.
(9) GULL and SUTTON. Med. chir. Transactions, vol. 55, 1872.
(10) LEYDEN. Zeitschr. f. klin. Med., 1881.
(11) GEPPERT. Zeitschr. f. klin. Med., 1882.
(12) WAGNER. *Der Morbus Brigthi.* Leipzig, 1882.
(13) MUSCHOLD. Inaug. Dissert., Berlin, 1883.
(14) LEYDEN. Deutsche med. Wochenschr., 1883.
(15) PEDELL. Cit. da BROGSITTER e WODARZ.
(16) LANGHANZ. Virch. Arch., Bd. 99.
(17) CORNIL et BRAULT. *Études sur la pathologie du rein.* 1884
(18) GAYLER. Inaug. Dissert., Tübingen, 1887.

(19) Luff. Cit. da Brogsitter e Wodarz.
(20) Minkowski. *Die Gicht*, in « Nothnagels Handbuch ». Hölder. Wien, 1903.
(21) Müller. Deutsche path. Gesellsch., 1905.
(22) Perussia. Comunicazione al III Congresso Naz. per le malattie professionali, Torino, 1911.
(23) Giglioli. L. c.
(24) Pincherle. Il Lavoro, 1921.
(25) Paviot. Cit. da Pinard.
(26) Brogsitter und Wodarz. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 139, 1922.
(27) Pinard. *Intoxications*, in: « Nouveau Traité de Médicine », Masson, Paris, 1922.
(28) Löhlein. Med. Klinik, 1916.
(29) Volhard und Fahr. *Die Brightsche Nierenkrankheit*. Springer, Berlin, 1914.
(30) Jores. Virch. Arch., Bd. 178.
(31) Prym. Virch. Arch., Bd. 177.
(32) Ziegler. Deutsches Arch. f. klin. Med. ,Bd. 25.
(33) Praffrat e Jores. Virch. Arch., Bd. 221.
(34) Volhard. *Malattie del rene* nel « Trattato di Medicina interna » di Mohr e Staehelin, vol. III, p. III.
(35) Kuczynski. Krankheitsforschung, Bd. I, H. 4.
(36) Fahr. *Pathologische Anatomie des Morbus Brightii*, in « Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie » di Henke und Lubarsch, Bd. VI, I Teil, Springer, Berlin, 1925.
(37) Charcot et Gombault. Arch. de Physiol., 1881.
(38) Hoffa. Inaug. Dissert., Freiburg i. B., 1883.
(39) Coen und D'Aiutolo. Zieglers Beitr., 1888.
(40) Jores. Zieglers Beitr., 1902.
(41) Glibert. *Le Saturnisme Expérimental*. Bruxelles, 1906.
(42) Devoto. Il Lavoro, 1911
(43) Stoerk. Zieglers Beit., Bd. 43.
(44) Fischer. Zieglers Beit., Bd. 36.
(45) Prym. Frankf. Zeitschr. f. Pathol., Bd. 3.
(46) Legge und Goadby. *Die Bleivergiftung*. Trad. dall'inglese di Teleky. Springer, Wien, 1921.
(47) Goemanz. Rec. des Trav. du Lab. Boerhave, pubbl. p. Siegenbeck van Henkelom, 1888-98.
(48) Tschistowitsch. Virch. Arch., Bd. 171, 1903.
(49) Herxheimer. Zieglers Beitr., Bd. 45, 1909.
(50) Löhlein. Zieglers Beitr., Bd. 63.
(51) Fahr in « Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie » di Henke und Lubarsch. Bd. VI, Teil I, pagg. 415-16.
(52) Vaquez. La Semaine médicale, 1904.
(53) Siccardi. Atti del R. Istituto di Scienze Lettere ed Arti in Padova, anno 1913-14.
(54) Preti. Compt. rend. d. l. Soc. de Biol., 1908
(55) Id. Zeitschr. f. phisiol. Chemie, Bd. 58.
(56) Id. Biochemische Zeitschr., Bd. 21.
(57) Hirokawa. Biochemische Zeitschr., Bd. 26.
(58) Preti. Clinica Medica Italiana, 1915.

II.

Istituto di Clinica Pediatrica della R. Università di Roma.
Direttore incaricato: Prof. F. Valagussa

Contributo allo studio del Mixo-Sarcoma renale nel bambino

del dott. Luigi Sabatini, aiuto

V. Filippo, di anni 4, da Amatrice, ricoverato il 3 ottobre 1925. Padre: 47 anni, carrettiere, sano. Madre: 39 anni, sana; ha avuto 12 gravidanze di cui due abortive, 3 bambini sono morti in tenera età per malattie comuni, uno per meningocele postoperatorio.

Nel gentilizio nessuna tara nel senso neoplastico.

Nulla di notevole nel passato dell'infermo; non traumatismi.

Circa la malattia attuale i genitori, di un mediocre livello intellettuale, si sono accorti solo da una quindicina di giorni che l'addome del bambino aumenta progressivamente di volume e, da una settimana, che all'ipocondrio destro si è messa in evidenza una massa ovoidale, di consistenza dura, indolente, che fa sporgere lievemente la superficie addominale.

Frattanto però la vivacità, il buon umore, l'appetito, il colorito e lo stato di nutrizione del bambino non si sono modificati; non sono mai comparsi vomito e dolori addominali, nè mai i parenti hanno avuto a constatare l'emissione di urine rossastre. La temperatura misurata in questo periodo non ha rivelato movimenti subfebbrili.

E. O. Aspetto normale, sensorio integro, stato di nutrizione ottimo, costituzione scheletrica regolare, colorito roseo della cute e mucose visibili, pannicolo adiposo piuttosto abbondante. Micropoliadenia cervico-inguinale. Faringe normale. Nulla a carico del rimanente sistema linfatico, dell'apparato circolatorio, respiratorio e del sistema nervoso. Non edemi agli arti inferiori, nè varicocele.

Addome: aumentato, non uniformemente, di volume e svasato specie nel quadrante superiore destro — con sollevamento dell'arcata costale corrispondente — sulla cui superficie è appariscente il reticolo venoso e, col respiro, l'escursione di tre piccole ravvicinate sporgenze che colla palpazione, indolente in tutto l'ambito, risultano appartenenti ad una voluminosa massa sottostante. Anteriormente tale massa, a superficie irregolare, margini poco netti e consistenza in parte dura, in parte molle-elastica, non fluttuante, occupa una zona ovoidale del diametro massimo di 10 cm., situata al centro del quadrante medesimo e disposta coll'asse maggiore in senso verticale. Il margine inferiore del fegato si palpa indipendentemente dalla tumefazione che ne è separata da un solco trasversale e gli sottostà di quasi 2 cm. Posteriormente tale massa invade la fossa lombare di destra che appare un po' sporgente ed offre molto maggiore resistenza che a sinistra. Colla esplorazione binamuale combinata, portando una mano sotto il margine costo-lombare destro e l'altra anteriormente sulla parete addominale corrispondente, non si riscontra il segno di Guyon (palleggiamento renale) e si riceve l'impressione che il polo superiore di detta tumefazione non sia completamente libero. Ponendo l'ammalato in decubito laterale sinistro, si avverte un lieve spostamento mediano della massa suddetta, specie nei movimenti respiratori. Quivi, con la percussione, non si ha alcuna sensazione di fremito.

La milza è nei limiti. Nulla di notevole all'esame dell'ipocondrio sinistro.

Esame del sangue: emoglobina 75; globuli rossi 4.050.000, bianchi 7000; formula leucocitaria: polinucleati neutr. 56, eos. 1; mononucleati 5; linfociti 38.

Esame urine: colorito giallo-canario; aspetto limpido; reazione acida; peso specifico 1013; albumina, glucosio, acetone, indacano assenti; sedimento cen-

trifigato: discreto numero di leucociti, qualche rarissima emazia, non bacilli di Koch.

Esame feci: negativa la prova di Meyer per il sangue.

Cutireazione e intradermoreazione alla tubercolina: negative.

R. Wassermann: negativa.

R. Ghedini-Weimberg: negativa.

Durante la permanenza (10 giorni) il bambino si è mantenuto sempre di ottimo umore e di buon appetito, non ha mai avuto vomito nè dolori addominali; il tumore addominale è lievemente aumentato di volume; la temperatura si è quasi constantemente mantenuta al disotto dei 37° segnando un massimo di 37.5; l'alvo e la diuresi sempre regolari, il carattere delle urine è rimasto immodificato.

In tali condizioni si trasferisce l'ammalato al reparto chirurgico ove vien praticata l'insufflazione rettale di aria: si nota rigonfiamento del colon il cui angolo destro si trova al davanti del polo inferiore della tumefazione la quale resta quindi, tranne questa parte inferiore, tutta al disopra del colon trasverso.

Il caso ci richiama innanzitutto ad alcune brevi considerazioni diagnostiche, sia in rapporto alla sede che alla natura dell'affezione morbosa. Circa la sede si potevano agevolmente escludere i tumori della parete addominale che si mobilizzano con la contrazione muscolare; i tumori del mesenterio, dell'epiploon e dell'intestino i quali presentano una superficie alquanto più irregolare, occupano la regione centro-addominale, non invadono così tipicamente la loggia lombare e sono ampiamente spostabili. Così è presso a poco dei tumori delle ghiandole retroperitoneali, di forma e superficie irregolarissime, di durezza lignea, a masse bernoccolute, conglobate e disposte in senso trasvesale nella medietà dell'addome e, ove siano colpite le ghiandole più basse, discendenti nel piccolo bacino con compressione del retto, vescica o grossi fasci nerveo-vascolari.

Per quanto mancasse il segno del ballottamento renale e per quanto il tumore seguisse coi movimenti respiratori l'escursione del fegato e potesse, coi caratteri della sua superficie, dar adito al sospetto di una cisti da echinococco a carico di questo organo, molti elementi stavano in contrasto. Ad escludere che la sede primitiva fosse nella ghiandola epatica, a parte la rarità dei tumori di questo organo concorrevano l'esistenza del solco interposto tra il tumore e il margine libero del fegato, il quale organo peraltro, di poco ingrandito, presentava superficie e consistenza normali; l'assenza di ittero e di altri disturbi della funzione epatica; mentre la mancanza di eosinofilia e del fremito idatideo e il risultato negativo della Ghedini-Weimberg si opponevano all'ipotesi della cisti da echinococco.

Per queste ed altre considerazioni che facilmente emergono dai dati anamnestici, clinici e patogenetici, ma sopratutto per il carattere della superficie, la consistenza e la posizione del tumore che in avanti retrostava al colon e posteriormente invadeva la loggia lombare, si poteva quindi affermare la diagnosi di primitiva sede renale.

Ciò posto, incontrava minore difficoltà la diagnosi di natura: stante i caratteri del tumore, in assenza di ogni dato anamnestico ed obbiettivo delle urine, sangue, cute, sistema nervoso e apparato linfatico, non poteva avere consistenza l'ipotesi di un rene cistico congenito, di una litiasi renale, di una pionefrosi, di un tumore primitivo delle capsule surrenali, di una forma tu-

bercolare o di una cisti da echinococco. Contro l'idronefrosi, a parte la comparsa tardiva, l'evoluzione rapida della tumefazione e il carattere della sua superficie, stava la constatata mancanza, anche durante i giorni di osservazione, di modificazioni nella quantità delle urine.

La diagnosi più verosimile appariva quindi quella di tumore maligno del rene destro, in forza della quale d'altronde depongono e il criterio di frequenza rispetto agli altri tumori addominali e la rapida evoluzione del tumore medesimo: dati questi eminentemente caratteristici secondo i più autorevoli studiosi (Filatow, Albarran e Imbert, Concetti, Mouchet).

Riguardo alla forma clinica, nel nostro caso è da segnalare la mancanza di due dei tre sintomi più caratteristici (il dolore e l'ematuria) e di tutti gli altri più o meno frequenti fatti accessori: manifestazioni generali (dimagrimento e cachessia, febbre), disturbi funzionali (tosse riflessa, dispnea) e, a prescindere dal reticolo venoso, dei fenomeni da compressione (disuria, ascite, varicocele, edemi agli arti inferiori, dolori lombari irradianti).

Senza entrare in maggiori dettagli circa la frequenza e il valore di questi sintomi, nel nostro bambino ebbe pertanto a presentarsi la forma clinica più frequente, rappresentata dal semplice tumore; ciò hanno constatato Albarran e Imbert 96 volte su 140, Guillet 18 su 29 mentre nella casistica di oltre un ventennio della nostra clinica solo in uno su 15 tumori renali descritti si riscontrò ematuria. Senonchè nel nostro caso, a malgrado l'epoca recentissima in cui si iniziò l'appariscente fase evolutiva del tumore e a malgrado la scarsa sintomatologia d'assieme e la ancora soddisfacente funzionalità renale tradissero il concetto sul carattere estensivo della affezione, l'esame obiettivo rivelava in modo quasi certo che la massa tumorale, probabilmente col suo polo superiore, aveva contratto un più o meno esteso rapporto di continuità con un organo viciniore. A favore di questo criterio deponevano la escursione verticale del tumore negli atti inspiratori contrapposto ad uno stato di quasi assoluta immobilità nei movimenti di lateralità, e la mancanza del caratteristico segno di Guyon. Quale o quali che fossero gli organi con cui il tumore aveva molto probabilmente preso aderenza non si poteva affermare con certezza: evidentemente quella di una aderenza con il fegato appariva l'ipotesi più seducente.

Stabilita così la diagnosi, siccome l'unica àncora di salvezza nei tumori maligni del rene è rappresentata dall'intervento chirurgico, quanto più precoce possibile, rimaneva a vedere se ed in quanto questo criterio era applicabile nel caso nostro.

È noto che le controindicazioni all'atto chirurgico sono essenzialmente rappresentate dal grave stato generale e da uno sviluppo troppo voluminoso del tumore che non permetta l'ablazione, dalla non perfetta integrità del rene opposto, dall'esistenza di metastasi o di aderenze agli organi vicini.

Ora, dall'esame obiettivo del nostro paziente non trasparisce altro che il sospetto, sia pure molto fondato, della suddetta aderenza, di cui peraltro non era possibile stabilire nè la sede nè la entità. Poteva questo dato, altrettanto

grave quanto impreciso, acquistare il valore di una controindicazione per l'intervento operativo? Una discussione in proposito eccederebbe al nostro scopo e, stando al criterio dei più autorevoli studiosi moderni, potrebbe d'altronde rischiare anche di divenire oziosa.

Tenuta presente la ormai universale nozione che ogni trattamento medico è inutile e che nei non operati la mortalità è del 100 per 100 dei casi, crediamo di non andare errati affermando che l'operazione è sempre da consigliarsi laddove, come nel nostro caso, tutte le altre condizioni concorrano ad escludere la possibilità della morte immediata per choc operatorio.

18. VIII. — *Nefrectomia destra.* (Prof. Bastianelli). Etero-narcosi regolare. Taglio di Pean. Apertura del peritoneo: si constata che il tumore è retroperitoneale, ha spostato il colon in basso, spinto il fegato in dentro e a sinistra venendo a contatto, colla parte esterna del suo polo superiore, colla volta del diaframma; ha contratto forti aderenze colla faccia concava del fegato, così da dare l'impressione, all'inizio, che si trattasse di un tumore sviluppatosi a carico di quest'organo. Si apre il foglietto parietale del peritoneo scoprendo la massa del tumore. Dopo avere distaccato il colon si cerca di lussare il tumore verso l'esterno in modo da poter bene esplorare la regione del peduncolo e si trova che la vena cava aderisce al tumore per una lunghezza di circa 10 cm. Verso la parte centrale si intravede l'avvolgente che si addentra nella massa del tumore. Viene isolato quest'ultimo vaso e resecato, previa allacciatura. Indi si isola la cava nel tratto aderente. Si staccano le aderenze col fegato per cercare di mobilizzare la massa del tumore; infatti, dopo il distacco di quest'ultima aderenza, è possibile mobilizzare il tumore in modo da mettere in evidenza l'arteria renale che viene allacciata e recisa, indi si taglia l'uretere e, liberato dalle ultime aderenze, il tumore viene portato via.

Emostasi, pulizia, doppio drenaggio di garza, ricostruzione della parete.

Esame anatomo-patologico (Prof. Dionisi). — Il tumore del peso di gr. 920, ha la grandezza di una testa di bambino; misura in lunghezza cm. 16 e in larghezza cm. 9; è avvolto dalla capsula connettivale fibrosa del rene, di vario spessore, e contiene formazioni cistiche le quali si rinvengono o nel parenchima del tumore perfettamente rotonde e con una parete abbastanza visibile che sembra la continuazione del tumore stesso, oppure limitate non completamente da tramezzi che partono dalla capsula.

In un tratto si riconosce parenchima renale il quale è disposto come un berretto frigio sul tumore ed è separato da esso da grosse cavità, le quali sembrano in apparenza diverse da quelle cisti osservate nel tumore. Il tumore ha una struttura nettamente lobulare, risultando di noduli della grandezza di un pisello e anche meno separati da uno stroma connettivale denso fibroso, che nella loro massa costituiscono in alcuni tratti dei corpi della grandezza di una comune mela rotondeggiante, che misura la grandezza di circa 5 cm. di diametro, e che riempiono uno spazio al disotto del tessuto che appare come rene, come se fosse la pelvi.

Nello stesso tumore si trova una grossa cavità rivestita da una membrana nella quale fa prominenza uno sperone che consta di un tessuto di aspetto midollare e con vasta infiltrazione emorragica. Questa ciste ha l'aspetto triangolare, svasata verso i poli e tappezzata da una membrana fibrosa che riveste anche il nodulo che si trova nella detta cavità: essa misura alla base 4 cm., in lunghezza 6 1/2 e in profondità 4 cm.

Nell'insieme, si può dire che tutto il tumore consti di due lobi tenuti insieme da connettivo: uno dello spessore di 8 cm. e della lunghezza di 11, che contiene la grossa cavità dello sperone, l'altro dello spessore di 5 1/2 cm. e lunghezza di 10; in quello più piccolo si osservano resti di parenchima renale, sia nella porzione superiore che inferiore.

Esame istologico (Prof. Dionisi). — Il tumore consta di ampli capillari sanguigni che costituiscono lo stroma, e di elementi cellulari variamente stipati che ne costituiscono il parenchima. Tali elementi hanno come caratteristica un notevole polimorfismo, presentandosi ora con piccolo nucleo e scarso citoplasma, come giovanissimi elementi di connettivo, ora sotto forma di elementi a nucleo fusato con estremità affilate, ed ora sotto l'aspetto di veri clasmatociti del tipo di quelli di Ranwier con lunghi prolungamenti formanti delle fini e sottili reti. Tali elementi si trovano spesso come cellule avventiziali intorno alle pareti di vasi sanguigni.

La compagine degli elementi del tumore è spesso interrotta da grossi fasci di connettivo fibroso denso con elementi cellulari più o meno scarsi.

È degna di interesse la distribuzione degli elementi del tumore rispetto allo stroma, come è facile constatare a piccolo ingrandimento.

Da una capsula fibrosa, più o meno spessa a seconda dei tratti, ne emanano dei tramezzi di vario spessore che circoscrivono aree di grandezza diversa di parenchima del tumore; alle volte questo appare sotto l'aspetto di noduli, alle volte di striscie e alle volte di cordoni cilindrici: si ha l'impressione come se nel centro dell'accumulo degli elementi del tumore si stabilisca una formazione connettivale, densa, solcata da amplissimi vasi che col connettivo costituiscono come l'ilo del tumore. Perciò l'irradiazione del connettivo del tumore è in parte proveniente dalle capsule e in parte da questa specie di ilo.

Le fibre elastiche sono contenute specialmente tra i fasci di connettivo capsulari. Col Wan Gieson sono molto evidenti i fasci di fibrille di vario spessore che compongono sia il conettivo capsulare, quello per così dire ilare, come il connettivo stromatico. Fra le cellule del tumore non ve ne sono che contengono grasso, come risulta dalla reazione col Sudan III.

In alcuni tratti del tumore le cellule hanno un aspetto mucoso come nel connettivo embrionale, e spesso sono distanziate da una notevole quantità di una sostanza affine, per le proprietà di colorazione, alla mucina.

La ricerca di figure cariocinetiche è riuscita negativa, altrettanto quella di altri elementi della serie connettivale e della serie epiteliale.

Rene. — Il rene nei tratti ov'è conservato si presenta quasi inalterato. Si rinvengono in esso delle cisti albuminose di varie dimensioni, certamente congenite, multiple; ma tolta una ipereplezione dei vasi della midollare non si osserva alcuna alterazione nè dei tubuli nè dei glomeruli. I glomeruli difatti appaiono tutti permeabili al sangue; i tubili conservano i loro epiteli di rivestimento e, tolte le formazioni cistiche, nulla di anormale si osserva in tale rene che deve essere stato certamente funzionante fino alla sua asportazione. Anche nella pelvi renale l'epitelio è perfettamente conservato e perfettamente integri appaiono i vasi, sia arteriori che venosi.

Le colorazioni conWan Gieson confermano il reperto ottenuto nei preparati con ematosilina eosina.

L'esame accurato dei vasi non dimostra alcuna alterazione nè delle fibre elastiche, nè degli altri componenti la parete vasale.

Non si osserva alcuna traccia di sviluppo infiltrativo del tumore nel rene.

Sperone del rene. — Lo sperone ha press'a poco la stessa struttura del tumore principale; ampii vari sanguigni solcano lo stroma a carattere connettivale; formazioni cistiche probabilmente linfatiche si trovano alla periferia del tumore solido; quà e là formazioni di vasi sanguigni ectasici come cavernomatosi,aspetto mucoso dello stroma in alcuni tratti e finalmente cellule polimorfe del tipo di quelle che costituiscono la massa fondamentale del tumore più aderente in questi tratti che nella massa principale blastomatosa.

Eccezionali in questo tratto sono le figure di cariocinesi sotto forma di piastre equatoriali e di distro. Alcune di queste figure di cariocinesi dimostrano tipi anomali, in prevalenza picnosi delle anse cromatiche e irregolarità della loro distribuzione.

Il polimorfismo degli elementi parenchimali, le formazioni cavernomatose dello sperone e le figure cariocinetiche ci inducano nella diagnosi di tumore maligno, a sviluppo espansivo, senza alcuna tendenza ad infiltrare l'organo nel quale esso si è sviluppato. Si può quindi considerare come un fibromixo-sarcoma a sviluppo esclusivamente espansivo.

Nulla di particolare circa l'immediato decorso post-operatorio. Dopo una diecina di giorni si andò formando su un punto della ferita chirurgica una piccola fistola secernente scarso liquido purulento, attraverso la quale si arrivava fino al peritoneo, mentre sotto l'arcata costale destra si palpavano dei nodulini di consistenza dura lignea che sembravano far corpo colla parete addominale.

In tali condizioni fu dimesso il 19-IX-925.

Nell'aprile successivo, da notizie ricevute dal medico del paese risulta che il bambino non ha più lamentato alcun disturbo e che il seno fistoloso descritto scomparve rapidamente, mentre la funzione del rene sinistro si è mantenuta normale e lo stato generale buonissimo. Circa la metà di maggio invece le condizioni peggiorarono rapidamente, l'urina cominciò a subire modificazioni quantitative ed un giorno improvvisamente comparve anuria. Ricondotto alla nostra osservazione il bambino presentava stato grave di abbattimento, pallore, respiro frequente, polso piccolo, nutrizione, scadente, addome voluminoso, meteorico, dolente specie nella regione della vescica che risulta notevolmente ingrandita e ripiena di liquido. All'esame radiografico dell'addome si nota perdita di sostanza nei corpi della I e II vertebra lombare: i caratteri radiologici di detta perdita di sostanza sono tali da far sospettare un neoplasma.

Ciò posto crediamo superfluo ogni ulteriore considerazione clinica.

Dal lato anatomo-patologico non era escluso quindi nè la recidività nè la possibilità di dare metastasi: ciò è dimostrato dalle prove morfologiche (cariocinesi) dell'attività di accrescimento in alcuni tratti del tumore e precisamente in quello con un notevole sviluppo del germe angioblastico mixomatoso rivelato sia dalla neoformazione di capillari sanguigni cavernosi che da formazioni linfagiomatose.

Accade in questo tumore precisamente quello che si verifica in altri tumori congeniti e specie nel gruppo dei teratomi nei quali talvolta si osservano piccolissime zone blastomatose di tipo immaturo che diventano sorgente di metastasi, in contrasto con gli elementi maturi i quali non hanno ulteriore sviluppo. Ciò è stato parecchie volte, e anche recentemente (Petta), illustrato, specie nei teratomi cistici del testicolo.

Nel nostro caso, in conformità dell'ipotesi fatta e della valutazione suesposta a proposito delle zone blastomatose, con numerosa cariocinesi ed elementi immaturi, si è purtroppo avuto occasione di constatare che la guarigione post-operatoria non era stata che apparente.

È quindi prudente, nel dare di tali tumori il giudizio prognostico, di esaminarne accuratamente molte zone, come noi facemmo nel nostro, scegliendo tra i pezzi da prelevare quelli che offrono maggiori anomalie di accrescimento, onde poter escludere la presenza di elementi immaturi i quali hanno la capacità sia di ricostruire la matrice per le recidive sia di dare metastasi.

La recidiva nella stessa regione, dopo l'asportazione completa dal punto di vista chirurgico, è di per sè una prova della recidiva di sviluppo dei germi del tumore già preesistenti, probabilmente in vita.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI.

Metastasi neoplasiche nei glomeruli renali in un caso di melanosarcoma diffuso.

P. S. MARICONDA, direttore incaricato.

Come è noto, nel gruppo dei melanoni, in cui il pigmento è l'effetto di peculiari ed intime attività biologiche degli elementi cellulari dei tumori, è compreso il melanosarcoma. Si sa pure che i tumori pigmentati colpiscono più specialmente la pelle, alcune mucose, il bulbo oculare, le meningi e talora sono associati o compresi in certe malformazioni (Beblinger). Si sa pure che detti tumori possono anche colpire gli organi interni e che la presenza di essi in detti organi viene spiegata in modo diverso dai diversi autori. Ma non è di questo che si vuole parlare nella nostra breve nota, ma piuttosto di un raro reperto rinvenuto nei glomeruli renali. Pertanto è bene dire che nel caso in esame non ci sono elementi che possano far orientare per una sede di origine piuttosto che un'altra circa il tumore primitivo casualmente rinvenuto con le sue metastasi in una autopsia di un soggetto del quale si conosce solo molto sommariamente la storia clinica che è la seguente:

G. S. di anni 69, ricoverato per frenastenia nel manicomio provinciale di Sassari. La anamnesi remota è muta, il paziente è stato sempre in piedi fino a tre giorni prima dela morte. L'esame obbiettivo è questo: Costituzione scheletrico-muscolare normale, colorito piuttosto pallido terreo, pannicolo adiposo scarso. Negativo l'esame dell'apparato respiratorio e cardiovascolare. Addome alquanto prominente, palpazione non dolorosa, addome trattabile, fegato aumentato di volume debordante dall'arcata costale per circa due dita trasverse, consistenza dura ai margini arrotondati. Non presenza di liquido nell'addome, non reticolo venoso.

Da alcuni giorni il paziente emette urine di color scuro. Il paziente deambula fino a tre giorni prima della morte, che avviene il 5 marzo 1926.

L'autopsia eseguita in presenza degli allievi di medicina dà il seguente reperto:

Lieve aterosclerosi aortica, periferica e cerebrale. Melanosarcoma diffuso del fegato, della milza, della ghiandole peritoneali linfatiche, del cuore (ambedue i ventricoli, atrio destro, endocardio delle valvole atrio-ventricolari di sinistra) della capsula surrenale destra, dello stomaco, della vescica urinaria. I reni, che all'esame macroscopico apparivano completamente normali, presentarono all'esame microscopico numerose metastasi neoplasiche nell'interno dei glomeruli e limitate a questi.

Piccolo focolaio calcificato all'apice del polmone destro, lieve perisplenite.

La rarità di quest'ultimo reperto mi ha indotto a pubblicare la descrizione istopatologica di queste metastasi.

Pertanto è bene avvertire che all'esame dei diversi organi ed apparati e tegumenti non si è potuto determinare l'origine primitiva del tumore.

Ribbert nela sua classica « Geshwulstlehre » del '904, dopo avere osservato nelle generalità sulle metastasi che se teoricamente è possibile che cellule isolate del tumore possono diffondersi specialmente per la via sanguigna, dovunque nel corpo, tuttavia ciò avviene con varia frequenza nei vari organi secondo la varia velocità della corrente sanguigna in essi, onde sono preferiti i polmoni, il fegato ed i reni alle ovaie, alle mammelle ed alla pelle, parlando in particolare dei melanomi afferma che le metastasi più estese di questi avvengono attraverso la corrente sanguigna e che tutte le parti del corpo possono essere colpite il più spesso e più intensamente il fegato, ma anche il cuore, i reni, i polmoni, lo scheletro, l'intestino, il cervello, ecc.

Aggiunge inoltre che talora gli organi sono completamente infarciti di cellule del tumore e che per es. nei capillari e nei vasi maggiori del fegato si trovano così numerosi che la sezione appare quasi chiazzata, e l'intero fegato appare macroscopicamente e diffusamente bruno. Tuttavia Ribbert non fa menzione di metastasi limitata ai glomeruli renali, ma non ne fanno nemmeno menzione i più recenti trattati di anatomia e istologia patologica che ho avuto l'opportunità di consultare. Soltanto nel trattato di Foà ho trovato che Cesaris-Demel dedica un paragrafo agli embolismi di elementi cellulari neoplasici nell'apparato glomerulare del rene. Dopo avere osservato che questa eventualità è rarissima, tanto che non è ricordata, egli riferisce tre casi da lui osservati, uno di cancro primitivo del polmone e gli altri due rispettivamente di metastasi al polmone di cancro primitivo del retto e di sarcoma melanotico della coroide, nei quali alcune cellule neoplasiche embolizzanti i vasi capillari avevano cominciato a proliferare producendo dei piccolissimi nodetti neoplasici endoglomerulari non visibili, per la loro estrema piccolezza, macroscopicamente.

Cesaris-Demel rimanda nella Bibliografia ad una sua nota alla R. Accademia di Medicina di Torino nel 1907 (« Sullo spostamento degli embolismi cellulari del polmone al grande circolo arterioso »), dove si trova la descrizione del primo dei tre casi ricordati, cioè del cancro primitivo del polmone, del quale sono riportate nel trattato le figure semischematiche di tre glomeruli colpiti dalla metastasi cancerosa, e del secondo caso di metastasi di cancro primitivo del retto.

Nel caso di melanosarcoma diffuso da me osservato nel quale, come è stato detto, i reni non presentavano all'esame anatomico alcuna lesione apprezzabile, i preparati microscopici di questi organi lasciavano riconoscere numerose embolie di cellule neoplasiche e numerosi noduli metastatici originati dalla proliferazione di queste cellule nell'interno dei glomeruli malpighiani, strettamente limitati a questi, senza mai oltrepassare la capsula glomerulare. I glomeruli che presentavano queste alterazioni non avevano una determinata distribuzione topografica, ma erano disseminati in numero considere-

vole nelle sezioni microscopiche, pure nei glomeruli con semplici embolie di cellule neoplasiche, facilmente riconoscibili per la pigmentazione del loro protoplasma, queste si trovavano in numero variabile fra 1 e 5 nell'interno delle anse vasali capillari del glomerulo, talora nel centro, molto più spesso alla periferia di questo, agli estremi laterali o all'estremo opposto all'ingresso del peduncolo vasale. Alcune delle sezioni trasverse dei capillari glomerulari

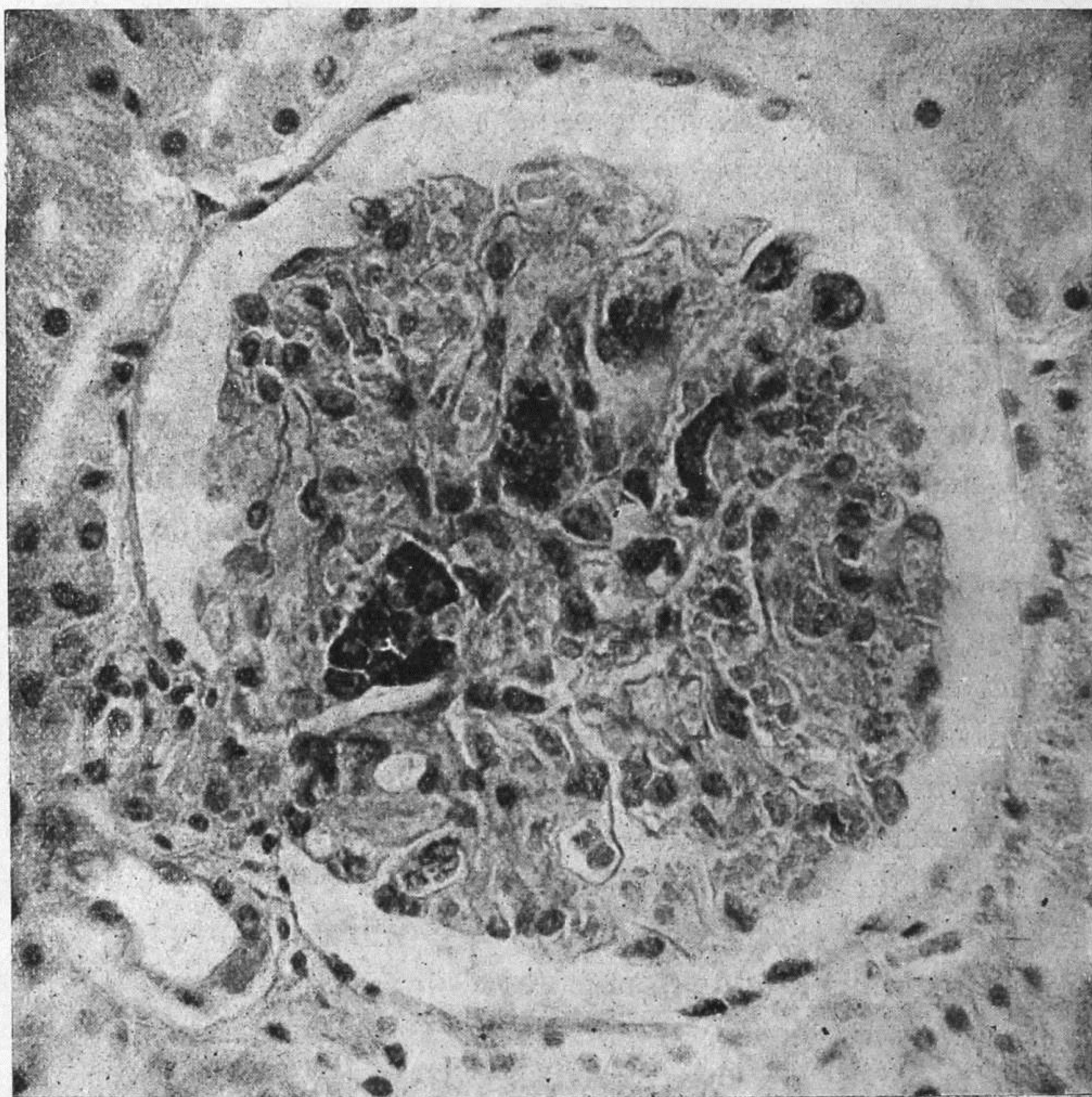


Fig. 1.

dilatati apparivano completamente ostruite dalle cellule neoplasiche in numero di 4 o 5 alla periferia delle quali era nettamente riconoscibile l'endotelio vasale. Fra le cellule neoplasiche ostruenti i capillari non si vedevano emazie. Questa sede endovasale delle cellule neoplasiche nettissima nei glomeruli con semplici embolie cellulari, non era più riconoscibile nei glomeruli nei quali la proliferazione di questi aveva dato luogo alle piccole metastati endoglomerulari.

Secondo la sede e le dimensioni di queste metastasi i glomeruli colpiti che non erano aumentati di volume rispetto ai glomeruli normali presentavano nelle sezioni aspetti diversi, i principali dei quali sono riprodotti nelle microfotografie della tavola.

Nella prima Fig. la metastasi è costituita da gruppi di cellule neoplasiche disposti in una serie quasi lineare che va dall'ingresso del peduncolo vasale fino all'estremo diametralmente opposto del glomerulo, ed è limitato da ambi i lati da porzioni quasi uguali di glomerulo normale.

Nei gruppi cellulari che costituiscono la metastasi il numero delle cellule neoplasiche va diminuendo dall'estremo della serie verso l'ingresso del peduncolo vasale, fino all'estremo opposto da un massimo di 9 fino a singole cellule.

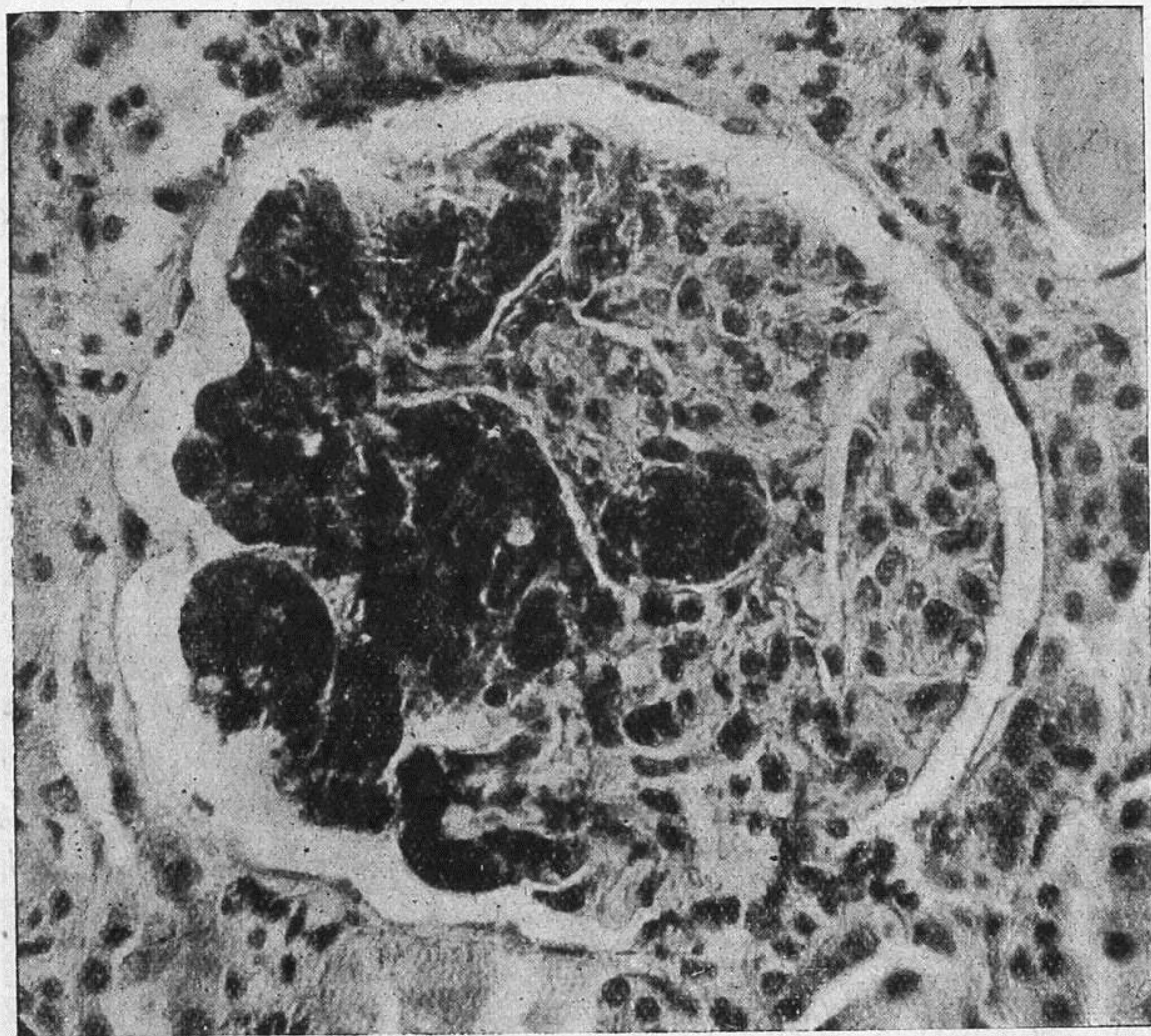


Fig. 2.

I varî gruppi hanno forma diversa, e sono generalmente bene distinti i limiti del protoplasma degli elementi che li costituiscono. La struttura della parte vasale del glomerulo nelle parti che limitano la metastasi e la struttura della capsula glomerulare non presentano alcuna alterazione.

Nella fig. 2 la metastasi neoplasica occupa circa tutta la metà del glomerulo che trovasi a sinistra di un diametro che va dall'ingresso del peduncolo vasale all'estremo opposto del glomerulo, e ricorda nell'insieme della sua forma l'aspetto circonvoluto delle anse vasali glomerulari, che ha completamente sostituite. I grossi elementi cellulari neoplasici polimorfi che costituiscono la metastasi hanno limiti distinti, il protoplasma intensamente pigmentato è un grosso nucleo pallido con nucleolo distinto. In alcuni punti della periferia alla neoformazione si vedono gli elementi neoplasici a contatto colla parete esterna di capillari vasali glomerulari ripieni di sangue. I rapporti fra la

neoplasia e le porzioni conservate del glomerulo appaiono di semplice contiguità.

Nella sezione del glomerulo riprodotto nella fig. 3 la metastasi neoplasica trovasi all'estremo del glomerulo opposto all'ingresso del peduncolo vasale. L'intero glomerulo appare alquanto impicciolito e allungato nel senso del diametro che passa per il peduncolo. Le parti conservate di esso hanno la struttura normale. Il nodulo metastatico costituito da circa un centinaio di elementi neoplasici pigmentati, stipati fra loro, con limiti cellulari poco distinti, grosso nucleo pallido e nucleolo distinto, non presenta rapporti di continuità

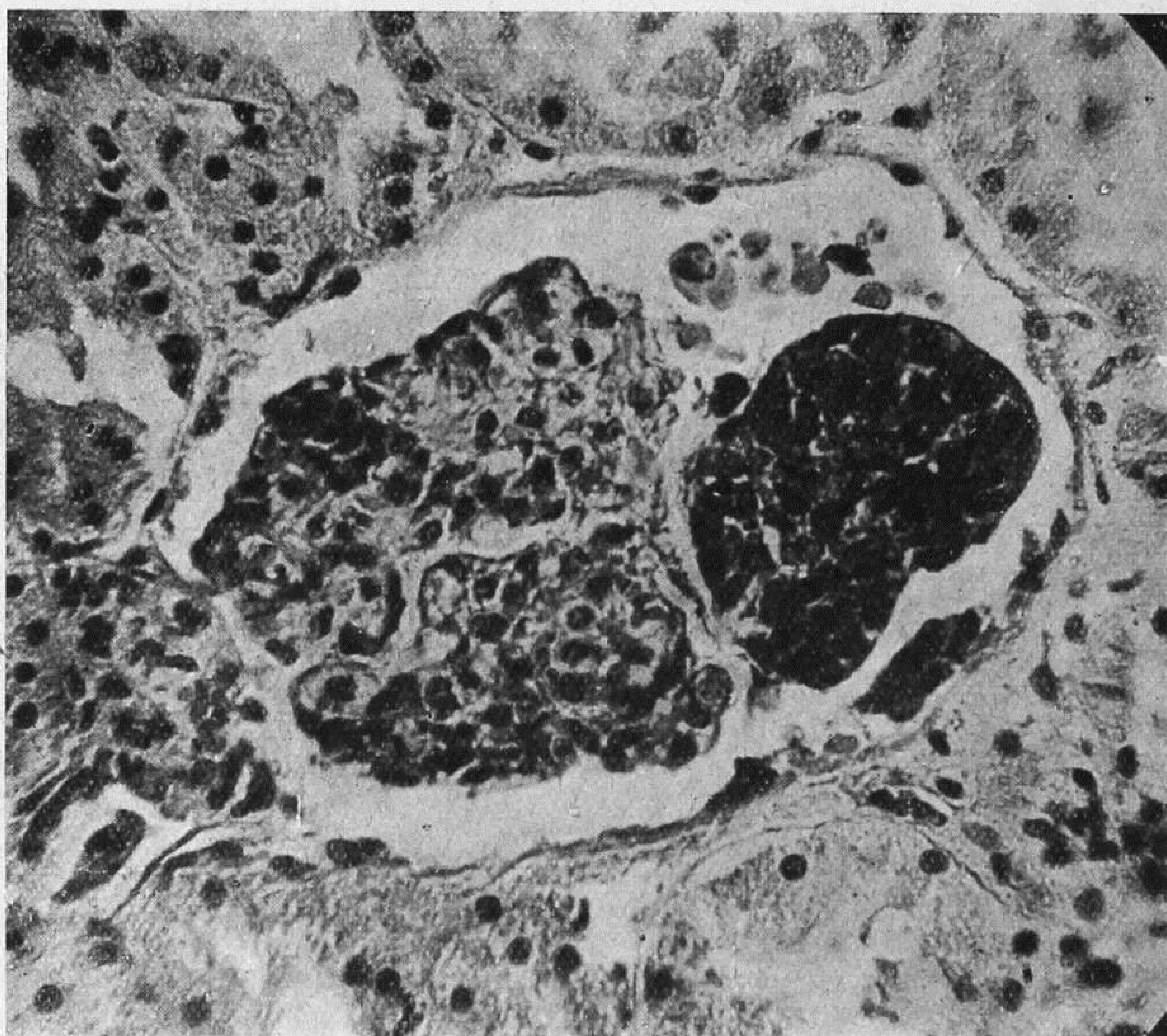


Fig. 3.

col tessuto glomerulare conservato, e sembra quasi libero nella cavità capsulare. Nel punto in cui il nodulo è più vicino alla superficie interna del foglietto parietale della capsula glomerulare, si vede che l'epitelio di questa è sostituito da due gruppetti di pochi elementi neoplasici pigmentati. Nel rimanente l'epitelio del foglietto parietale della capsula è normale.

Anche nel glomerulo rappresentato nella fig. 4 si vede un piccolo nodulo metastasico che appare in sezione come libero nella cavità capsulare, e presenta un aspetto quasi sinciziale per il ravvicinamento dei nuclei fra loro e per l'assenza di limiti cellulari. Il protoplasma caratteristicamente pigmentato circonda come un'unica massa i nuclei, che sono complessivamente in numero di circa 20. Ai lati del nodulo neoplasico si vedono due piccoli gruppi di elementi neoplasici pigmentati aderenti al foglietto parietale della capsula del

glomerulo e sporgenti a guisa di cuneo da ambo i lati fra il nodulo metastico e il glomerulo. Anche questo glomerulo appare in totalità leggermente deformato e di figura ovoidale.

A differenza del glomerulo precedente nella porzione vasale conservata si vedono alcune metastasi costituite da pochi elementi neoplasici. Le metastasi neoplasiche osservate sulla superficie interna del foglietto parietale della capsula degli ultimi glomeruli descritti possono essere interpretate come derivanti dall'attecchimento a guisa di innesto su tale foglietto di elementi neo-

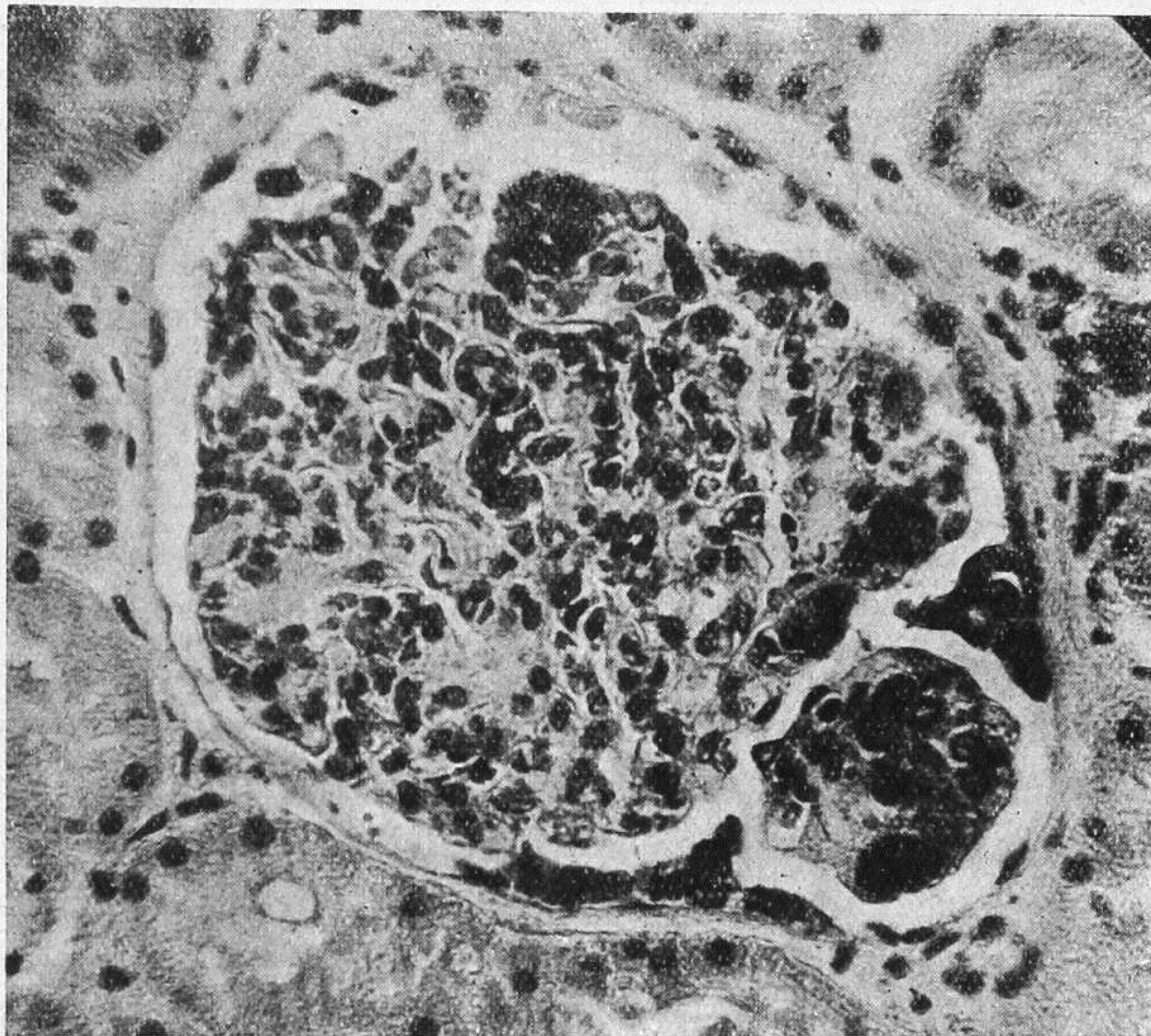


Fig. 4.

plasici distaccatisi dalle metastati esistenti alla periferia della parte vasale del glomerulo.

Nel mio caso, che ha interesse soltanto per il raro reperto di embolie cellulari seguìte da vero metastasi nei glomeruli renali, *non si è potuta determinare, come si è detto, all'autopsia la sede del tumore primitivo, che ha dato luogo alle innumerevoli metastasi nei varî organi.*

Qualunque sia stata nel mio caso la sede priimtiva del tumore, è certo che gli elementi neoplasici per passare dalla sezione venosa alla sezione arteriosa del grande circolo, esclusa la pervietà del forame di Botallo, devono avere potuto liberamente attraversare il circolo polmonare, senza arrestarsi in esso, o per lo meno senza dar luogo a metastasi polmonari, che mancavano completamente nel reperto dell'autopsia.

IV.

OSPEDALE CIVILE DI IVREA (1).

Meccanismo e significato della secrezione gastrica a digiuno.

(Secrezione da sonda).

Dott. VIRGINIO DEBENEDETTI, medico primario.

(Continuazione e fine; v. num. prec.).

Come si esplica il potere secretorio del riflusso biliare sullo stomaco a digiuno?

È poco probabile che l'eccitazione prodotta dal succo intestinale refluito in cavità gastrica sia di indole chimica (digestiva). Ritengo che essa debba essere invece spiegata da meccanismi assai più complessi e fino ad oggi insufficientemente esplorati.

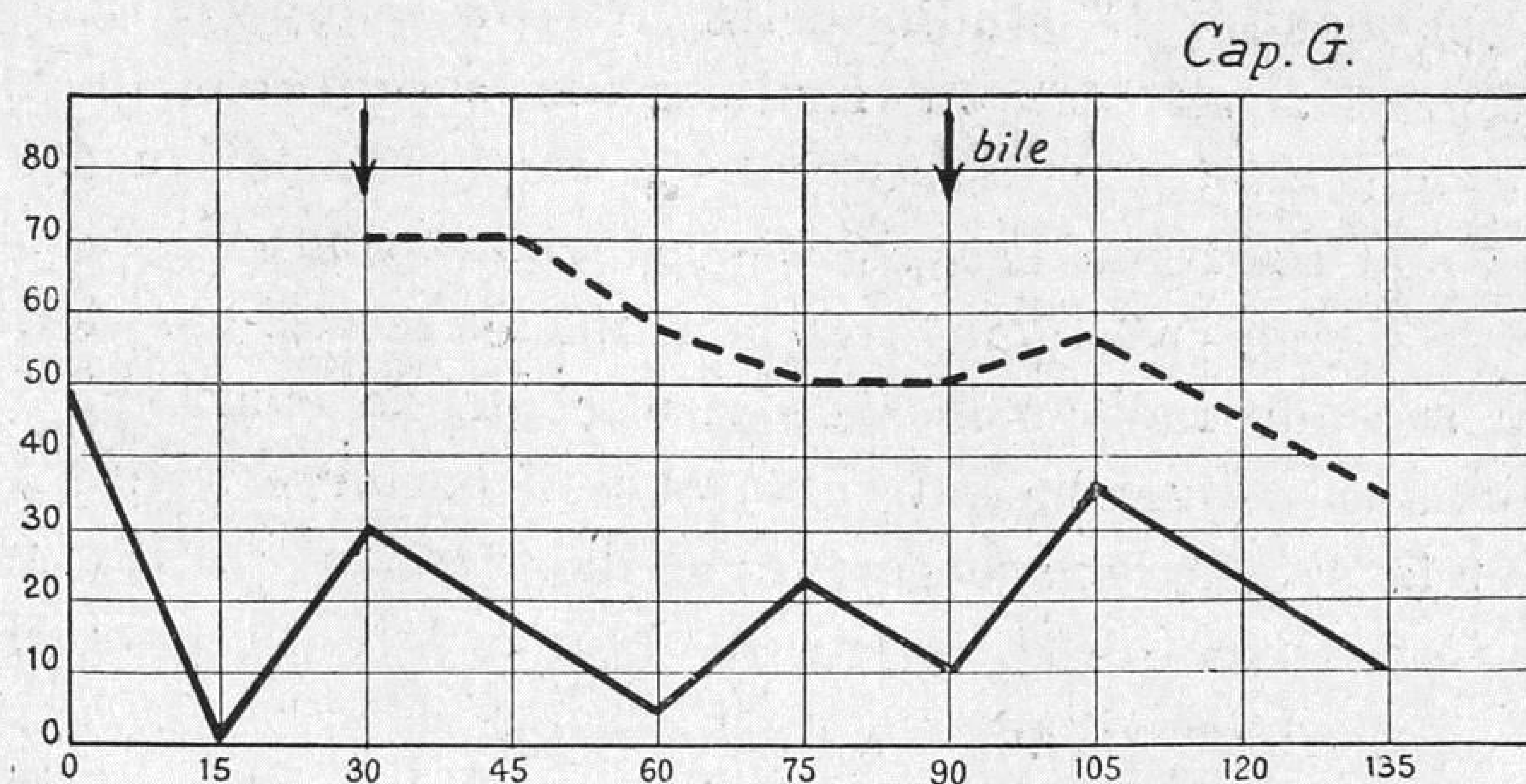
La questione del riflusso biliare si collega a mio parere al problema assai più vasto della attività gastrica «interdigestiva». Con questo nome Vàndorfy (5) ha giustamente designato il periodo di digiuno, di riposo gastrico tra due successivi cicli digestivi. Secondo i lavori della scuola del Pawlow lo stomaco del cane nella fase interdigestiva è animato da brevi periodi di lavoro esclusivamente motorio cui seguono lunghi momenti di inattività assoluta. (Boldireff (41)). L'attività motoria dello stomaco a digiuno è stata studiata sull'uomo da Anitschkow, Jarno e Vàndorfy (38), Vàndorfy (5) ed affatto recentemente da Iwanow (40). Tutti questi AA. concordano nell'ammettere uno stretto parallelismo tra movimenti periōdici dello stomaco a digiuno e rigurgito duodenale.

Iwanow si esprime per l'esistenza di intime relazioni tra riflusso duodenale e secrezione a digiuno.

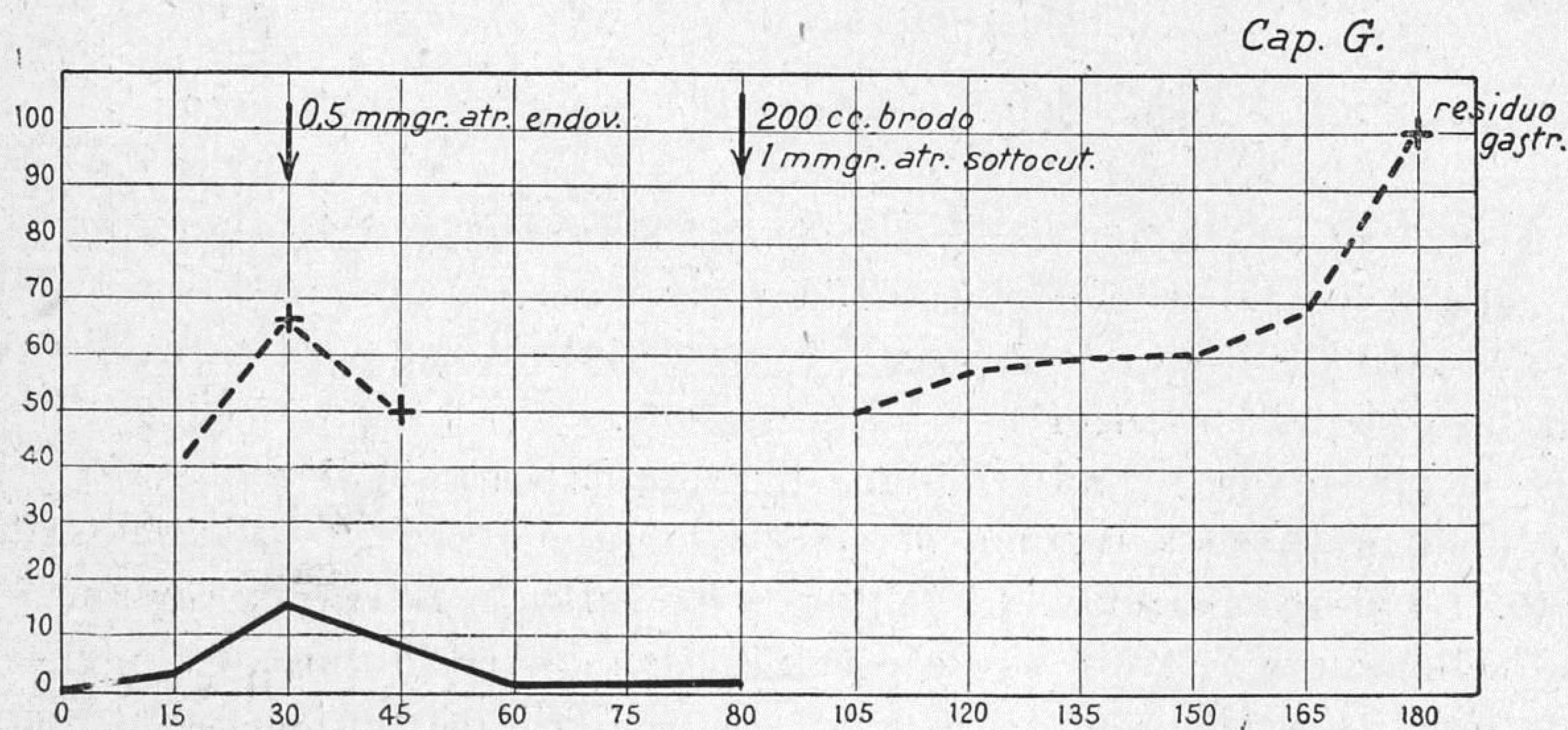
La comparsa periodica di bile nel corso di sondaggi a dimora non è dunque un fatto accidentale ma il riflusso biliare costituisce uno degli aspetti — il più evidente ma forse non l'essenziale — di quelle connessioni, di quel sincronismo, di quei riflessi che certamente legano le due funzioni — motilità e secrezione — dello stomaco anche nella fase interdigestiva.

L'attività spontanea fisiologica dello stomaco a digiuno non può perciò essere trascurata nella valutazione dei risultati del sondaggio permanente: tanto più quando si consideri che la permanenza del sondino può agire come stimolante della motilità gastrica (Curschmann (42)) e che influssi psichici e riflettori di qualsiasi provenienza e specialmente l'introduzione della sonda determinano secondo Iwanow oscillazioni nel lavoro motorio periodico dello stomaco a digiuno.

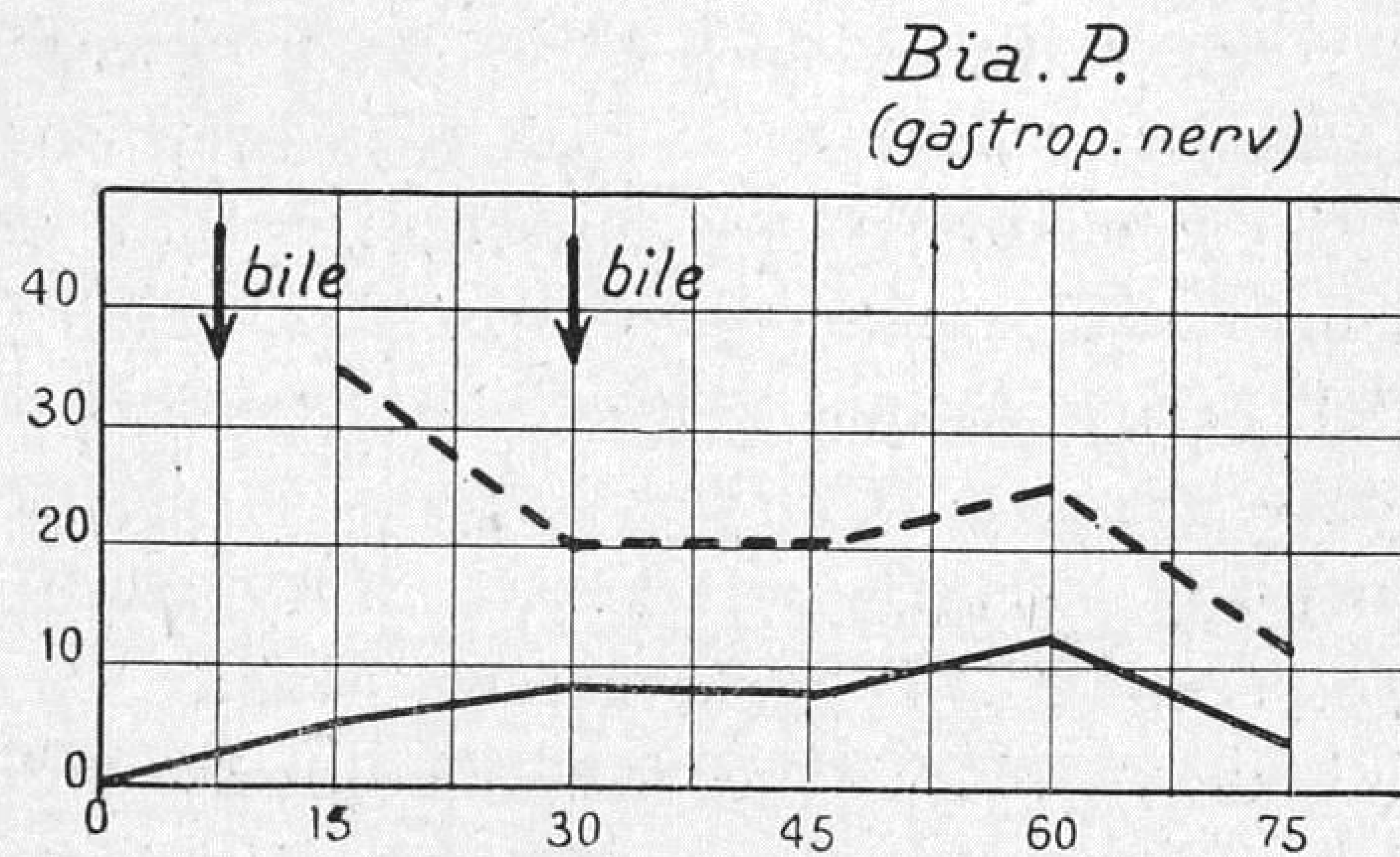
(1) Il materiale clinico del presente lavoro è stato raccolto in gran parte nell'Ospedale di Biella. Al prof. G. SATTA, Primario dell'Ospedale di Biella che mi ha concesso di valermene, esprimo qui la mia sentita riconoscenza.



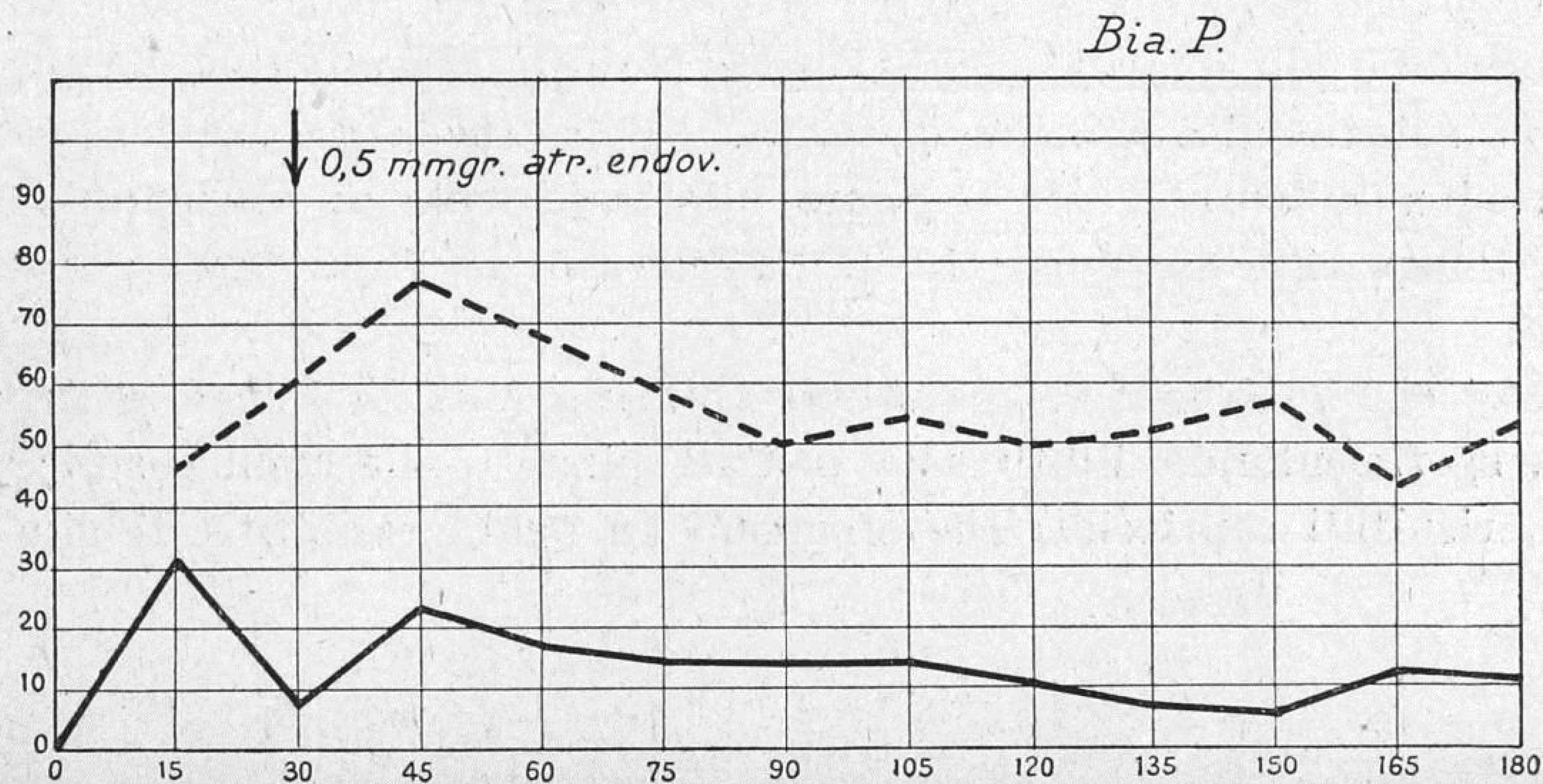
GRAFICA N. 4.



GRAFICA N. 4-I.



GRAFICA N. 5.



GRAFICA N. 5-I.

Insomma per quanto lo studio della attività complessiva dello stomaco in fase interdigestiva sia ancora rudimentale sopratutto in campo umano perchè si è fin qui svolto con l'aiuto della sonda e mai su gastrostomizzati (in particolare non risultano ben chiare neanche dal lavoro documentatissimo dello Iwanow le intime relazioni tra motilità e secrezione dello stomaco a digiuno; ed in secondo luogo non sono risolte alcune contraddizioni tra esperimentazione umana e ricerche sul cane) si può muovere agli AA. che si sono pronunciati per la spiegazione meccanica della secrezione a digiuno, l'appunto di aver ignorato o dimenticato l'esistenza di una attività (motoria) spontanea dello stomaco in fase interdigestiva e di essersi conseguentemente disinteressati dell'influenza che introduzione e soggiorno del sondino possono su detta attività esplicare.

VI. — *Azione dell'atropina sulla secrezione a digiuno.*

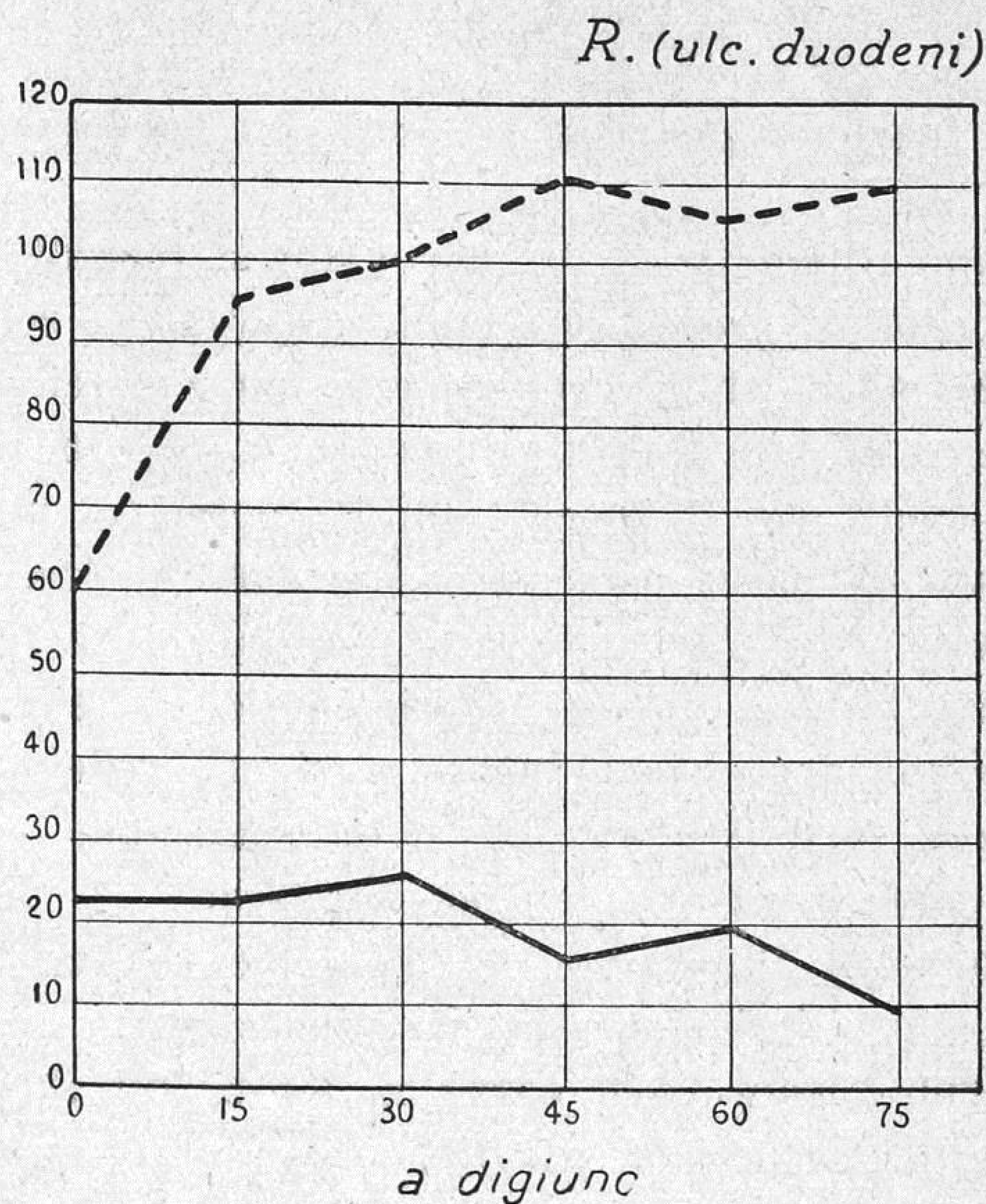
Hirschberg e Ganskau (17), che come ho rammentato si sono opposti per primi alla spiegazione meccanica della secrezione a digiuno, si sono sforzati di dimostrare che il secreto da sonda è di pertinenza vagale, rientra cioè nella prima fase — psico-riflettoria — di secrezione.

Se si inietta da 1/2 ad 1 millgr. di atropina durante il sondaggio permanente dello stomaco a digiuno si osservano rapide cadute della quantità di secreto. L'influsso paralizzante dell'atropina sulla secrezione a digiuno è evidente nelle curve n. 4 e n. 4' che riproducono ad un dipresso le modalità adottate da Hirschberg e Ganskau. Ma i risultati ottenuti con l'atropina — la quale non agisce, come Hirschberg e Ganskau han dimostrato e come ho visto io stesso, sulla fase digestiva cioè sulla secrezione dovuta alla eccitazione chimica degli alimenti (curva n. 4') non sono sempre così chiari. Ad es. nelle curve n. 5 e n. 5' le modificazioni apportate dall'atropina sono quasi di senso opposto a quelle visibili nelle curve n. 4 e n. 4'.

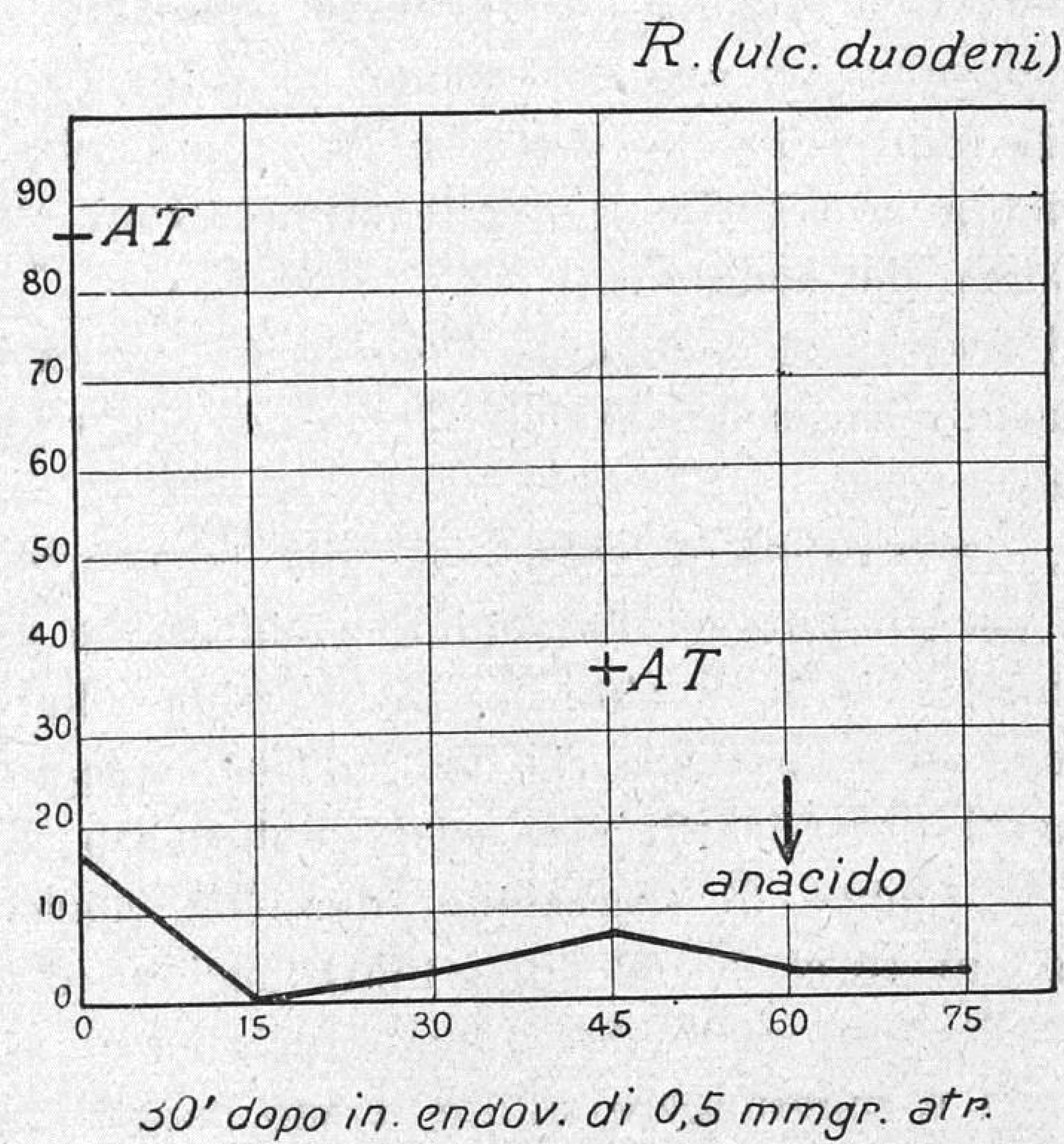
Nel giudicare del valore di queste ricerche è però opportuno richiamare alcune riserve d'ordine generale. Giacchè l'azione farmacodinamica dell'atropina dipende anzitutto da fattori individuali di sensibilità che influiscono grandemente sugli esperimenti. È osservazione banale — ed anzi su di essa basa la possibilità di una esplorazione farmacodinamica del sistema vegetativo — che la reazione vegetativa ad una dose usuale di atropina è oscillante individualmente (e talora in un medesimo soggetto).

Per quanto riguarda stomaco i già variabili effetti sulla funzione secretrice diventano più difficili ad analizzare per l'intervento complicante di una parallela azione sulla motilità gastrica. Si sa che l'evacuazione gastrica è dall'atropina rallentata [per chiusura pilorica dovuta al predominio del simpatico (Pongs (43), Margolis (45))]. La curva 5' ne fornisce un caratteristico esempio.

È così che qualche AA. (Annaliese Hamann (cit. da Pongs) e Benett (44)) ottiene, sperimentando l'influenza dell'atropina e pilocarpina sulle curve di acidità, risultati capricciosi che sfuggono ad ogni possibilità di giudizio. Lo



GRAFICA N. 6.



GRAFICA N 6-I.

stesso antagonismo tra pilocarpina ed atropina diventa negli studi sullo stomaco inafferrabile. Margolis (45) è indotto a pensare che atropina e pilocarpina agiscano sulla funzione gastrica, se pure con meccanismo diverso, nello stesso senso.

Insomma vi sono difficoltà — in parte anche inerenti alla tecnica del sondaggio (impossibilità di procedere ad una aspirazione completa del contenuto gastrico) — che velano di incertezza, rendono poco chiara l'esperimentazione sull'uomo: certo gli effetti dell'atropina non sono in campo umano così caratteristici come quelli che il Riegel (46) ha descritto nel cane.

Ma tenendo conto di questi ostacoli e scartando inoltre dalle prove soggetti che si dimostrano refrattari alle dosi normali di atropina — non bisogna infatti perdere di vista l'intento sperimentale che è di ottenere se non una paralisi almeno una depressione vagale — si può vedere che *generalmente l'atropina induce una forte diminuzione della secrezione a digiuno mentre lascia inalterata o quasi la fase secretoria digestiva.*

Se, come io propongo, l'iniezione dell'alcaloide è fatta 30 m' prima di cominciare il sondaggio, l'inibizione da atropina diventa più appariscente e si manifesta più regolarmente (vedi curve n. 6 e n. 6'), il che è abbastanza naturale quando si rifletta che la paralisi vagale deve essere preventiva se si vuole impedire l'intervento eccitatorio di quelle stimolazioni riflesse e, come dirò, psichiche, che accompagnano l'atto di introduzione del sondino.

VII. — *Moventi psichici della secrezione a digiuno.*

Riassumendo in poche parole quanto risulta dagli esperimenti fin qui esposti posso affermare:

1) non è possibile ricorrendo all'artificio del sondaggio intermittente attingere dati che depongano per una eccitazione da contatto dell'oliva; al contrario dalle prove di reintroduzione della sonda e da molte altre circostanze è illustrata la influenza secretoria di quelle stimolazioni riflesse che accompagnano la deglutizione del sondino;

2) le curve di secrezione a digiuno sono in parte dominate dal riflusso duodenale ed indirettamente soggiacciono alle leggi che regolano la fase gastrica interdigestiva;

3) l'atropina, deprimendo il vago, ostacola la neoproduzione di succo a digiuno: l'azione paralizzante dell'atropina suole essere più cospicua e costante allorchè l'iniezione è fatta avanti l'introduzione della sonda.

È ora il momento di accentuare che nell'enorme maggioranza dei casi — e ciò risulta dai lavori del Girardi (14) ed è confermato ultimamente anche dal Chiabrera (11) — l'acme di secrezione (quantità massima di secreto a digiuno) è raggiunto dai 15 ai 30 m' dopo l'introduzione del sondino.

La secrezione a digiuno parrebbe dunque originarsi appena dopo l'introduzione della sonda e raggiungere subito il suo massimo (quantitativo); si può dire di più: se non intervengono riflussi biliari o se non interferiscono anomalie motorie la curva quantitativa della secrezione gastrica a digiuno

ha sempre lo stesso andamento discendente a partire dai 15, 30 m'; nei sani questa modalità è la più frequente ed arriva secondo mia esperienza a toccare la percentuale dell'80 %.

Se ora avviciniamo la curva caratteristica del sondaggio a digiuno alla curva psichica (psico-riflessa) per eccellenza, quella ottenuta cioè in gastrostomizzati con la somministrazione del pasto fittizio, vediamo come decorso e particolarità dell'una e dell'altra siano quasi sovrapponibili. Anche nella curva psichica — io mi riferisco ai dati citati nella prima parte di questa esposizione e tolti da una esperienza della Kaznelson — la secrezione inizia pochi minuti dalla somministrazione del pasto, raggiunge l'apice verso i 20 m', ma non si esaurisce prima dei 75 m' per quanto la mucosa gastrica non soggiaccia in seguito direttamente od indirettamente ad ulteriori eccitazioni.

La curva di secrezione a digiuno coincide dunque con la curva psichica e le rassomiglianze sono così incisive dal suggerire un parallelo suggestivo tra atto di introduzione della sonda e somministrazione del pasto fittizio: in questo senso che mentre questa costituisce l'impulso del ciclo secretorio psichico, quella può essere considerata come il movente primordiale del ciclo secretorio a digiuno.

Che non occorra poi pensare al contatto dell'oliva per spiegare il perdurare della secrezione a digiuno è tanto logico che non vi è bisogno di spendervi su altre parole. Ammesso che l'atto di introduzione del sondino provochi l'inizio della secrezione, questa si prolunga poi automaticamente, per l'intervento dei riflessi gastrici brevi intraparietali dei quali il riflusso duodenale costituisce uno degli aspetti, così come automaticamente si prolunga la secrezione psichica pura.



Certamente questo modo di vedere porta ad avvicinare l'atto di introduzione della sonda alla consumazione di un pasto fittizio. La cosa può sembrare paradossale. Non lo è se ci fermiamo a riflettere un istante sui moventi psichici che possono accompagnare l'atto del sondaggio.

Apparentemente la deglutizione della sonda dovrebbe fornire piuttosto stimoli psichici contrari alla secrezione gastrica: così la intende ad es. il Girardi (14) il quale in proposito si esprime presso a poco in questi termini: poichè il sondino non provoca senso di appetito ed è anzi in generale male accetto, la secrezione a digiuno non può essere di natura psichica: essa deve dunque essere di natura meccanica.

È ovvio, ed io mi unisco volentieri al Girardi, che il sondaggio non possa essere riguardato come la sorgente di sentimenti appetitosi o comunque gradevoli per il paziente.

Ed è certo che sul punto che riguarda senso di appetito la teoria del Pawlow è categorica: rammento che per il fisiologo russo solo cibi graditi (appetitosi) possono eccitare secrezione.

Ma io ho già accennato come in base agli esperimenti in campo umano, la teoria Pawlowiana abbia subìto alcune attenuazioni e, diciamo pure, qualche modificazione.

Ma occorre intendersi: nessuna delle ricerche che io ho riferito all'inizio di questo lavoro può autorizzare ad alterare il principio centrale enunciato dal Pawlow: essere la secrezione gastrica alle dipendenze di centri psichici superiori. La teoria del Pawlow è il risultato di esperienze sull'animale; essa deve perciò essere applicata all'uomo tenendo conto che la psiche umana è infinitamente più complessa, più coltivata, più eccitabile di quella del cane.

Ciò non deve portare alle conclusioni arbitrarie, addotte ad es. dallo Schüle, il quale pensa che la secrezione psichica sia nell'uomo eccezionale e sostituita largamente da quella riflessa. Che le leggi che regolano la secrezione d'appetito non possano essere *viste* nell'uomo con quella regolarità con cui esse appaiono nell'animale di laboratorio è naturale quando si pensi che il cane si interessa enormemente più dell'uomo all'atto di cibarsi e che questo atto costituisce il punto centrale, riassume la scarsa e rudimentale vita psichica dell'animale.

Ma questa constatazione non porta ad asserire che l'intervento psichico sia nell'uomo meno vivo ed efficace che nel cane; è logico ammettere il contrario e cioè che sviluppo psichico superiore vada di pari passo con più numerose più complicate più svariate interferenze corticali sulla innervazione vegetativa che comanda la funzione digestiva.

Del resto che psiche e stomaco costituiscano un tutto inscindibile è postulato clinico — basti accennare al vasto campo delle anoressie nervose — che nessun patologo può contestare. L'unione della corteccia allo stomaco stabilita anatomicamente da archi riflessi (il cui decorso è per ora non ben individuato) con i centri vegetativi e da questi con le vie vegetative rende possibile l'intervento di imprevedibili ed infinite induzioni corticali che oscurano i risultati di tutte le prove funzionali sullo stomaco e sono appunto la causa di opinioni e risposte diametralmente opposte in questioni di diagnostica gastrica.

Le leggi secretorie del Pawlow non possono per queste ragioni essere estese all'uomo nella loro fisionomia rigida e rettilinea così come furono dal fisiologo russo concepite: e se nel cane l'uguaglianza « Appetit ist Saft » è vera, bisogna tener conto che nell'uomo la secrezione indiretta soggiacendo a più intime influenze corticali è da accettarsi con significato più vasto: si dovrà parlare più giustamente di « succo corticale » anzichè di « succo di appetito ».

*
* *

Lunghi anni di pratica di sondaggio dimostrano che la secrezione gastrica è nell'uomo soggetta al giuoco di innumerevoli impressioni psichiche: tra queste non soltanto le euforiche hanno il potere di aumentare la secrezione gastrica. La prova classica del Bickel (sul cane aizzato per la vista di un

gatto) dalla quale è lumeggiata l'azione inibitrice dei sentimenti di ira, ripulsione ecc. sulla secrezione dello stomaco non è perentoria per l'uomo. In campo umano, lo affermava or non è molto il Curschmann (42), un autore, che, come è noto, si è molto occupato di eventuali influenze psichiche depressive sulla secrezione da colazioni di prova, la direzione secondo la quale possono agire impressioni euforiche e disforiche non può essere preventivamente fissata, anzi vi è ragione di ritenere che le seconde provochino ben spesso aumento di secrezione.

***

Per quanto riguarda il tema particolare della introduzione del sondino si può ritenere che questo assommi oltre a svariate eccitazioni riflesse anche moventi psichici ad azione positiva.

L'ipotesi che l'eccitazione psichica prodotta dalla deglutizione del sondino abbia regolarmente il potere di inibire la secrezione gastrica appare mal basata perchè si fonda sul pregiudizio strano ma per quanto posso giudicare assai diffuso, di concepire la secrezione psichica umana con quel significato ristretto e schematico con cui essa si manifesta nell'animale ove essa appare dominata dai semplici lineari sentimenti istintivi nei quali si esaurisce tutta la vita di relazione dell'animale.

VIII. — *Secreto immediato e secreto tardivo.*

L'esame dei fattori della secrezione gastrica a digiuno sarebbe però incompleto se non ci fermassimo a tratteggiare brevemente la questione del contenuto dello stomaco a digiuno. Si sa che in un gran numero di stomaci si trova al mattino, dopo il digiuno notturno, una quantità più o meno rilevante di liquido.

La discussione per stabilire il significato patologico di questo frequentissimo reperto si è svolta lungamente or sono molti anni tra Rosin (47), Schreiber (48), Martius (49), ecc. Con il diffondersi della pratica del sondaggio con sondino di Einhorn sono emersi nuovi dissensi più che altro su quella quantità di succo a digiuno che deve essere ritenuta fisiologica. La cifra normale cioè compatibile con un buon funzionamento dell'apparato gastrico è stata fissata in modo vario: da pochi cmc. (Strauss (50)) a 40, 50 cmc.; (Boas (51), Hayem (52), Leist-Weltmann (8), Girardi (14)) e fino a 100 cmc.; (Rehfuss, Bergheim ed Hawk (53), (54)); queste divergenze nelle quali senza dubbio hanno molta parte differenze di tecnica, diversa scelta di materiale clinico e, circostanza non trascurabile, l'impossibilità in molti casi di procedere, anche col mezzo del sondino, all'evacuazione completa del residuo gastrico, non interessano gli scopi di questo lavoro.

Qui è soltanto da ritenere — lo affermano la maggioranza degli AA. — che lo stomaco a digiuno è vuoto solo in una piccola percentuale di casi: Weitz e Fischer (55) Iwanow (40) assicurano addirittura di non avere mai

incontrato nelle loro numerose esperienze stomaci che a digiuno fossero totalmente vuoti. E tuttavia Vandorfy (5) è di opposto parere: su 59 sondaggi eseguiti ambulatoriamente questo A. trova lo stomaco vuoto 22 volte (41 %) e su 108 osservazioni compiute in ospedale soltanto in una percentuale del 36 % esisteva succo a digiuno.

Nel mio materiale la percentuale di stomaci vuoti a digiuno si aggira sul 10 % inoltre nel 44 % delle estrazioni il succo a digiuno conteneva HCl libero; una larga parte dei soggetti presenta dunque all'atto del sondaggio secrezione gastrica di succo cloropeptico attivo.

Quale è la provenienza del secreto attivo contenuto nello stomaco a digiuno?

— Secondo Girardi esso è « il prodotto di una sommazione di eccitazioni indirette e psichiche che non sono controllabili nè soggettivamente nè obbiettivamente, nè misurabili nella loro intensità nè nel loro momento di insorgenza » (pag. 40 della cit. monografia).

Il secreto a digiuno non ha dunque alcun rapporto con il secreto successivo, che è, sempre seguendo il Girardi, dovuto all'irritazione meccanica prodotta dal contatto dell'oliva con la mucosa gastrica. Per questo il Girardi tratta a parte in due capitoli i risultati della prima estrazione « contenuto gastrico a digiuno » e quelli delle estrazioni successive « sondaggio prolungato dello stomaco a digiuno ». Anche Galewski (15) opera una analoga distinzione tra « Immediatsekret » e « Tardivsekret ».

È questa netta ripartizione, che è spinta tanto oltre dall'ammettere pure sostanziali differenze di meccanismo tra secreto immediato e secreto tardivo, fisiologicamente giustificata?

Si può dubitarne tanto ammettendo che il succo immediato sia preformato, quanto considerandolo come l'effetto di stimolazioni psicoriflesse provenienti o contemporanee alla applicazione del sondino. Comunque una cosa è certa e cioè che in un buon numero di soggetti, incluse persone che non presentano sintomi oggettivi o soggettivi di malattie gastriche, si possono riscontrare, appena introdotta la sonda, quantità rilevantissime di succo digestivo.

Se si eliminano le persone in cui l'introduzione del sondino è stata lenta ed accompagnata da atti di deglutizione, rigurgiti, conati di vomito, riflussi duodenali ecc., condizioni tutte capaci di attivare per proprio conto la secrezione, restano alcuni casi in cui il succo riscontrato a digiuno è secondo ogni apparenza preformato. Come spiegheremo questo reperto che depone per una secrezione spontanea dello stomaco a digiuno?

Dobbiamo pensare con lo Schreiber e contro la teoria Pawlowiana che lo stomaco umano secerna in modo continuativo, che la mucosa gastrica presenti una attività secretrice perenne anzichè ciclica intermittente? Non credo che la strana opinione dello Schreiber di un flusso secretorio continuato, sebbene essa sia ottimamente applicabile a determinati casi patologici (morbo di Reichmann: non si dimentichi però che questo quadro morboso è ben spesso condizionato da insufficiente evacuazione), possa essere convalidata in campo

fisiologico. Le prove di funzionalità gastrica — pasti, colazioni, sondaggi a vuoto — dimostrano ben chiaramente che la secrezione gastrica, comunque eccitata, si esaurisce, ha un termine e che ai cicli secretori o digestivi si alternano fasi di quiete e di inattività della mucosa.

Pertanto le cospicue quantità di succo preformato a digiuno debbono essere il risultato di eccitazioni indirette, quelle appunto che il Girardi ha definito essere estremamente fluttuanti, indistinte, vaghe nella loro insorgenza e nel loro modo di agire.

Che si tratti di stimolazioni d'ordine centrifugo e probabilmente psichico è chiaro; certo esse possono essere ben difficilmente individuate ed analizzate.

Qui va nominato senza togliere importanza a molteplici altre influenze occasionali soltanto il fattore dell'*abitudine*.

È stato detto da qualche AA. molto opportunamente, che lo stomaco umano è uno stomaco «civilizzato» intendendo con questo che l'attività gastrica si è adattata gradualmente nell'uomo alle esigenze provenienti dalla educazione e dalle abitudini civili. Prima ed essenziale fra queste è l'abitudine di cibarsi ad ore fisse: uso eminentemente umano e civile contratto fin dall'infanzia e che può provocare nello stomaco umano se non proprio l'attitudine a secernere spontaneamente, l'inclinazione a reagire con una intensità sproporzionata a stimoli assai deboli.

È certo che gli usi di civiltà hanno educato ad una sorta di ritmo la stessa vita vegetativa e che meccanismi nervosi, stato umorale e di ricambio del soggetto si trovano, appressandosi l'ora abituale del pasto, nelle condizioni più appropriate perchè si accenda l'attività gastrica.

Indubitatamente il pensiero che è prossima l'ora del cibo, anche se esso non affiori alla coscienza, fornisce un movente psichico iniziale e generico di secrezione. Piccole evenienze ambientali, sensazioni esterne di vario ordine che non arrivano molte volte neanche a suscitare il senso soggettivo di appetito intervengono a loro volta a stimolare l'attività secretoria.

La circostanza che subito dopo il risveglio il succo a digiuno è scarso, più mucoso e meno acido che poco tempo appresso (Weitz-Fischer (55); Vàndorfy (5) dimostra che la secrezione si va attivando con l'avvicinarsi dell'ora abituale del pasto; anche senza che il soggetto risenta appetito.

Dunque succo preformato sì, ma succo psichico nel senso più genuino della parola.

***

La conclusione di queste riflessioni sul significato del succo riscontrato appena introdotta la sonda è che questo è solo apparentemente preformato mentre in realtà in parecchi soggetti si produce durante le manovre del sondaggio, ma che tuttavia, sopratutto alcun tempo dopo il risveglio, per eccitazioni psichiche svariate tra le quali predominano quelle, in gran parte oscure, legate alla abitudinarietà dei pasti, alcuni stomaci si dimostrano animati da una attiva secrezione.

In questa evenienza l'influssò della sonda ha da essere interpretato nel senso di semplice aumento di secrezione già in atto. Risulta così anche per questo verso la scarsa opportunità di attuare una netta separazione tra succo a digiuno (di prima estrazione) e secrezione a digiuno (secreto tardivo) od almeno questa distinzione che può essere comoda per ragioni diagnostiche non giustifica l'opinione che secreto immediato e secreto tardivo siano fenomeni affatto distinti per insorgenza e significato.

IX. — *Conclusioni: Sul valore diagnostico del sondaggio frazionato — La constatazione di un secreto da sonda non infirma i postulati della teoria del Pawlow.*

Dopo quanto si è detto come si lascia concepire e chiarire l'andamento della secrezione a digiuno?

Ritenuto che nell'ora abituale del sondaggio i soggetti già sono sottoposti in misura varia ad eccitazioni ed impressioni psichiche occasionali di provenienza ambientale e soggettiva, si può arguire che altre stimolazioni psichiche e riflesse accompagnanti la deglutizione del sondino sopraggiungano a loro volta.

Le irritazioni riflesse e psichiche si sommano fino a che sia raggiunta la soglia di eccitabilità individuale, che varia, come è naturale, per ciascun soggetto esaminato anche in ragione delle possibilità e facoltà di risposta della mucosa gastrica stessa.

Si inizia così un ciclo secretorio la cui durata ed intensità è poi comandata da meccanismi gastrogeni (riflusso duodenale, stimoli digestivi per mescolanze di saliva e muco faringeo e gastrico, ecc.).

A rigore dunque, per quanto la secrezione a digiuno sia il risultato di eccitazioni psichiche e riflesse si possono in essa, come nei cicli digestivi da colazioni, distinguere due fasi: la iniziale psico-riflessa; la tardiva nella quale concorrono momenti secretori strettamente gastrogeni. Nessuna circostanza sperimentale depone per la validità dello stimolo tattile della sonda; questo, anche se ammesso, dovrebbe sempre essere scarso quasi trascurabile di fronte al complesso degli stimoli indiretti.

***

La secrezione a digiuno si inquadrerebbe così nella teoria del Pawlow.

Questa affermazione deriva oltre che dalle conclusioni fin qui esposte dai risultati generali della mia esperienza sul sondaggio a dimora; in seguito ai quali io sono condotto a precisare, almeno per ora, questi punti essenziali:

1) non è possibile fissare un tipo di curva a digiuno che risponda in modo certo ad una funzionalità gastrica normale;

2) le curve variano nello stesso individuo sia per acidità sia per quantità di secreto;

3) la secrezione a digiuno dimostra un certo grossolano parallelismo con la durata ed intensità delle curve di acidità da colazioni di prova;

4) la secrezione a digiuno sta a rappresentare piuttosto che la risposta della mucosa gastrica ad un circoscritto stimolo di contatto, la reazione complessiva dello stomaco, considerato come organo intimamente connesso a centri vegetativi e psichici, all'atto del sondaggio. Certamente si possono individuare con il sondaggio a digiuno degli stomaci ipereccitabili; ma questi stomaci, che io chiamerei «emotivi» non sono necessariamente ammalati e corrispondono piuttosto ad una aumentata labilità del sistema nervoso; la qualità e la misura della risposta dello stomaco alla sonda sono cioè condizionate dalla soglia di eccitabilità nervosa (quanto più bassa questa tanto più intensa la reazione secretoria).

In questa concezione è implicita l'idea che l'eccitazione da sonda («Sondenreiz» dei tedeschi) costituisca anzichè uno stimolo meccanico una complessa eccitazione psico-riflessa; la quale sarà nella sua essenza variabile, imprecisata, non dosabile a priori.



L'esplorazione funzionale a mezzo del sondaggio a dimora dimostra infatti quanto difficile per non dire impossibile sia la separazione delle anomalie secretorie a base organica da quelle a base nervosa.

Ogni tentativo fatto in questo senso mi sembra vano e per conto mio trovo che gli schemi e le classificazioni proposti da alcuni AA. per distinguere tipi patologici e fisiologici di curve sono destituiti di qualsiasi portata pratica; a prescindere da pochi casi estremi la maggior parte delle gastropatie presentano curve di acidità che non si distaccano notevolmente da quelle riscontrabili in normali.

E qui è da rilevare un errore di valutazione che mi sembra pesi su tutta la questione del sondaggio frazionato e sul quale voglio da ultimo intrattenermi brevemente. Si sa che il metodo del sondaggio a permanenza (con e senza colazione) si è andato negli ultimi anni rapidamente diffondendo; la possibilità di eseguire comodamente estrazioni successive durante tutto un processo digestivo ha fatto risorgere l'illusione di poter riprodurre graficamente in uno schema perfetto e fedele la funzione gastrica. Vi è chi ha applicato alle curve costruite con le parziali estrazioni eseguite durante le colazioni liquide e solide il nome di «curve di secrezione»; mentre esse debbono essere chiamate più opportunamente «curve di acidità»; infatti una curva di secrezione può essere data solo da estrazioni *totali* del contenuto gastrico fatte in giorni successivi ed in tempi diversi.

Già nel 1925 (56) notavo che le cosidette curve di secrezione informano più che altro sul grado di acidità del contenuto gastrico in più momenti del ciclo digestivo e che certi errori (riflusso duodenale, mescolanze accidentali, stratificazioni) agiscono nel sondaggio permanente più profondamente che nel

sondaggio unico e che certi dati (quantità totale di secreto, *coefficente reale* di stratificazione) sono solo rilevabili con l'estrazione globale a tempo fisso.

Il sondaggio a digiuno dimostra ora che le stimolazioni psichiche e riflesse accompagnanti il sondaggio sono così energiche dall'iniziare per sè sole nella enorme maggioranza dei casi un ciclo digestivo. Da ciò sembrerebbe logico dedurre che l'influenza dei fattori psico-riflessi debba essere più ragguardevole nel metodo dell'esplorazione frazionata che nell'estrazione globale a tempo fisso.

Che fattori nervosi imprevedibili siano causa precipua delle fluttuazioni osservate nei risultati delle usuali colazioni di prova è cosa ormai fuori discussione.

Dobbiamo pensare che un metodo nel quale vengono puramente moltiplicati i momenti di osservazione senza che alcuna perturbazione sia soppressa rappresenti il mezzo ideale di esplorazione gastrica?

Se il dato di acidità ricavabile in un'unica estrazione è soggetto a gravi fluttuazioni per quale misterioso motivo dovranno i dati dell'estrazione frazionata essere esatti, immuni da ogni errore?

Ritengo perciò che l'annettere alle curve dell'estrazione frazionata la importanza ed il significato di diagrammi funzionali nei quali le attività, secretoria e motoria, dello stomaco abbiano una riproduzione fotografica o quasi sia opinione ingiustificata. L'estrazione frazionata ha lo scopo di arricchire di qualche elemento l'analisi dei processi digestivi, ma sopratutto per lo studio di particolari punti teorici questo metodo ha già apportato e continuerà a dare i suoi frutti. Con l'andar del tempo si vedrà se valutando tutti gli errori è possibile riconoscere nell'estrazione frazionata un procedimento generale valevole e vantaggioso in clinica.

***

Senonchè basta prender visione di alcuni dei lavori sul sondaggio frazionato per convincersi che su questo metodo si sono fondate speranze veramente esagerate: parecchi AA. e segnatamente Labbé e Meudrac (57) Lyon Bartle e Ellison (58) Rothschild (59) si spingono a parlare di curve *tipiche* di determinati quadri patologici.

Non che lo studio del chimismo gastrico sia vana fatica, non che esso non sia suscettibile di ulteriori perfezionamenti, ma chi può sostenere la deplorevole tendenza di fondare il giudizio diagnostico delle malattie gastriche unicamente su dati di chimismo?

Quale inutile lavoro non si è fatto in questo senso già a proposito della colazione di Boas?

Dobbiamo assistere per l'estrazione frazionata ancora una volta alle interminabili e poco proficue discussioni sulla scelta della *migliore* colazione di prova?

Manchevolezze ed insufficenze si riscontrano sia nell'uno, sia nell'altro metodo: ma esse dipendono in larga misura da influenze nervose che sfuggono

ad ogni preciso controllo e sono causa di quelle fluttuazioni che influiscono così deplorevolmente sulla fissità dei risultati.

Ed è davvero strano che la critica sulla efficenza diagnostica degli esami gastrici condotti con il sondaggio frazionato abbia trascurato di svelare gli errori provenienti dalle influenze psico riflettorie, i quali formano il lato debole di questo come di ogni altro procedimento di esplorazione gastrica funzionale.

Se si riflette che psiche ed organo digestivo costituiscono un tutto inscindibile, se si pensa che le connessioni tra centri psichici e centri vegetativi sono così intime da giustificare l'idea che ogni azione, colpisca essa i centri o le vie vegetative o la periferia (mucosa gastrica) o provenga dalla corteccia sposta tutto il sistema nella sua funzionalità, il sondaggio frazionato appare un mezzo unilaterale, direi quasi rudimentale, di esplorazione funzionale. E questa può essere completata solo da un esame clinico accurato che porti anche sul sistema nervoso vegetativo e che tenga conto della eccitabilità corticale dei soggetti.

La clinica insegna che vi sono anomalie secretorie di origine psicogena pura, che ve ne sono di origine riflessa (da malattie dell'intestino, appendice, ovaia, ecc.); i costituzionalisti dimostrano che le anomalie anatomiche portano ad anomalie funzionali, che la stessa forma dello stomaco (stomaco di Holzknecht, stomaco di Rieder) assume aspetti particolari a seconda della costituzione morfologica generale; ed è conoscenza comune che certi segni di labilità vegetativa (Aschner-Dagnini, dermografismo, lagoftalmo, tremori) si accompagnano spesso alle cosidette dispepsie nervose o costituiscono lo sfondo di malattie organiche (ulcus vent. e duod.).

Insomma è da ritenere che lo studio del chimismo gastrico non basti a dare un quadro di funzionalità gastrica; occorre ricercare e valutare molti altri segni (nervosi e costituzionali). Si capisce come molti di questi siano delicati ed ardui a rintracciare: alludo qui alla ricerca delle componenti psichiche di certe gastropatie; ricerca che può riuscire talora solo a chi abbia competenza specialistica (Tscherning (60)); alle difficoltà create dal fatto che le malattie dei nervi vegetativi (dalle quali pur dipendono svariati disturbi digestivi) sono mal note mentre alterazioni anatomiche corrispondenti degli elementi nervosi vegetativi sono finora sconosciute; alla poca precisione e stabilità dei concetti di costituzione, ereditarietà, ecc.

Ma tutti questi ostacoli che non sono facili a sormontare non autorizzano a trascurare valutazioni fisiopatologiche sempre più fini per concretare tutta l'attenzione sui dati di chimismo gastrico.

Insomma non è opportuno nè esatto attribuire al metodo dell'estrazione frazionata qualità di mezzo completo di esplorazione funzionale gastrica; esso è metodo per ottenere dei dati di chimismo i quali soggiacciono ancora qui ad errori ed oscillazioni dovute al fatto che lo stomaco per naturali connessioni non può essere considerato indipendente da centri cerebrali vegetativi e di vita psichica superiore.



Tornando all'argomento specifico della secrezione a digiuno è da lamentare che si sia da molte parti trascurato, come se non esistessero tutti gli elementi corticali e riflessi che si è visto intervenire prima e durante il sondaggio per attribuire l'intiera secrezione a digiuno allo stimolo di contatto

In forza di questa opinione che è stata sostituita a quella classica del Pawlow la teoria fisiologica della secrezione gastrica appare gravemente minacciata. Il che non sarebbe grave se alla dottrina del Fisiologo russo si fosse opposta una concezione più rispondente ai fatti sperimentali ed alle osservazioni cliniche. Ma la povertà, le fluttuazioni, le contraddizioni dei dati di acidità ricavati con i metodi di sondaggio permanente, l'impossibilità materiale di descrivere nonchè curve patologiche lo stesso tipo di curva fisiologica sono altrettante prove che la secrezione gastrica è sotto il gioco di fattori extra-gastrici alla cui padronanza non è dato giungere con un semplice sondaggio.

Da un punto di vista pratico la spiegazione meccanica della secrezione a digiuno può portare conseguenze deleterie: da essa possono derivare motivi per una rivalutazione eccessiva dei risultati dello studio del chimismo gastrico.

Poichè il lavoro degli ultimi decenni ha definitivamente sfatato la leggenda di connessioni obbligate tra certe anomalie secretorie e certe affezioni organiche dello stomaco (rammento i sorpassati binomi: ulcera gastrica ed ipercloridria; cancro dello stomaco ed anacloridria) è giusto mostrarsi prudenti nel giudicare il valore del sondaggio a dimora quale mezzo di esplorazione gastrica. Mal fondata anche teoricamente appare l'opinione di coloro che vedono nelle curve l'espressione fedele ed invariabile di una *individualità secretoria*, nel secreto a digiuno la *risposta immutabile* che un dato stomaco — in ragione dello stato anatomico funzionale della propria mucosa — presenta al contatto di una piccola oliva metallica.

Difendere la teoria del Pawlow significa difendere tutta l'opera chiarificatrice della moderna patologia gastrica, in base alla quale, per portare un esempio, sappiamo oggi che l'ammalato di ulcera gastrica non è soltanto il portatore di una circoscritta lesione della mucosa, ma ben più egli è in generale un « vegetativo » e tale rimane ad ulcera guarita o resecata.

Il significato centrale della concezione Pawlowiana — che è poi di aver introdotto e valorizzato il movente psiconervoso della secrezione gastrica — ha già dato in campo patologico i suoi frutti; lo studio della patologia gastrica non può, a mio parere, prescindere dalle direttive fiisiologiche indicate dal Pawlow; le quali non mi sembrano intaccate dalla constatazione che lo stomaco umano a digiuno reagisce con secrezione di succo digestivo alla introduzione del sondino di Einhorn.

BIBLIOGRAFIA.

(1) ELLENBERGER e SCHEUNERT. In ZÜNST e LÖWI *Physiologie des Menschen.*
(2) MAGNUS. Verh. d. deut. Ges. f. i. Med., 1924.
(3) BINET. Presse Méd., 1926, n. 26.
(4) KATSCH e KALK. *Zum Ausbau der kinetischen Methode f. die Untersuchung des Magenchemismus.* IV Mitteil. *Zur Differenzierung der Achylien.* Klin. Woch., 1926, n. 25, p. 1119 (ivi citati i prec. lavori degli stessi AA.).
(5) VANDORFY. *Studien über die interdigestive Phase des Magens beim Menschen.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 38, H. 3-4, pag. 198.
(6) SCHÜLE. *In wie weit stimmen die Experimente von Pawlow am Hund mit den Befunden am normalen menschl. Magen überein?* Deut. Arch. f. Klin. Med., Bd. 71, H. 2, 1901.
(7) BONDI. *Die selbsttätige Drainage des Magens u. Duodenums u. ihre Anwendung f. die klin. Diagnose.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 9, H. 6, p. 692.
(8) LEIST-WELTMANN. Wien. Arch., Bd. 2, H. 2, p. 245.
(9) SCIMONE. Riv. crit. di Clin. Med., n. 5-6, 1922.
(10) PONTICACCIA. *Valutazione del significato fisiopat. e clin. della secrezione gastrica psichica e meccanica.* Comunic. alla Soc. Med. di Parma (20 luglio 1923).
(11) CHIABRERA. Minerva Medica, 1926.
(12) DIEHL. *Untersuch. mit den Magenverweilsonde über das mechanische Reizsekret u. den Diastasegehalt des Magensaftes.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 31, H. 5-6, p. 293.
(13) GIRARDI. *Sull'estrazione frazionata della col. di Ewald e sul sondaggio prolungato dello stomaco a digiuno.* Arch. d. Pat. e Clin. Med., vol. II, fasc. 5, 1923.
(14) GIRARDI. *Diagnostica clinica della funzionalità gastrica.* Ed. Minerva Medica, Torino, 1925.
(15) GALEWSKI. *Immediat- u. Tardivsekret d. speisefreien Magens.* Klin. Woch., 1922, n. 5, p. 2515.
ID. *Ueber einige neuere Probleme auf dem Gebiete der Sekretionsdiagnostik des Magens.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 34, H. 3-4, p. 145.
(16) ISAAC-KRIEGER. *Zur Frage der klin. Brauchbarkeit der Sekretionsprüfung des Magens mit der Verweilsonde.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 37, p. 442.
(17) KIRSCHBERG e GANSKAU. *Magenverweilsonde u. mechanische Reizsekret.* Klin. Woch., 1925, n. 46, p. 2205.
(18) TROLLER. Deut. Zeitschr. f. Klin. Med., 1905.
(19) SCHREUER u. RIEGEL. *Ueber die Bedeutung des Kauaktes f. die Magensekretion.* Ztsch. f. Diät. u. Phys. Ther., Bd. 9.
(20) HORNBORG. *Beitr. z. Kenntnis der Absonderungsbedingungen des Magensaftes beim Menschen.* Skand. Arch. f. Phys., Bd. 15, 1904, p. 209.
(21) UMBER. *Die Magensaftsekretion des gastrotomierten Menschen bei Scheinfütterung u. Rektalhernährung.* Berl. Klin. Woch., 1905, n. 3.
(22) SOMMERFELD. *Zur Kenntniss der Sekretion des Magens beim Menschen.* Arch. f. Anat. u. Phys., 1905, Suppl. Bd., p. 455.
(23) BICKEL. *Exper. Untersuchungen ueber die Magensaftsekretion beim Menschen.* Verh. d. XXIII Kongr. f. inn. Med., 1906, p. 481.
(24) KAZNELSON. *Scheinfütterungsversuche am erwachsenen Menschen.* Arch. f. die ges. Phys., 1907, Bd. 118, p. 327.
(25) CADE e LATARJET. *Realisation path. du petit estomac de Pawlow.* Journ. de Phys. et Path. géner., 1905, vol. 8.
(26) BOGEN. *Exper. Unters. über psychische u. assoziative Magensekretion beim Menschen.* Arch. f. d. ges. Phys., 1907, Bd. 117, p. 150.
(27) BOLDIREFF. *Ueber die Bildung künstlichen Reflexe u. ihre Eigenschaften.* Biophisik. Zeitbl., Bd. 1, 1905-906.
(28) PIMENOFF. Biophisik. Zentbl., Bd. 2, 1906.
(29) FRIEDRICH. *Ueber den Einfluss des Kauaktes auf die Sekretion des Magens bei Gesunden u. Kranken.* Arch. f Verdauungskr., Bd. 28, 921, p. 153.
(30) HEYER. *Die Magensekretion beim Menschen unter besonderen Berücksichtigung der psychischen Einflüsse.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 27, 1921, p. 227.

(31) Heyer. *Magensekretion u. Psyche.* Verhand. d. deut. Ges. f. inn. Med., 1921, Bergmann Wiesbaden.
(32) Bauer e Schur. *Die Bedeutung des Kauens f. die Sekretion des Magensaftes.* Ztschr. f. physik, u. diät. Ther., 1921, Bd. 25, p. 397.
(33) Riegel. D. M. Woch., 1893, n. 31-32.
(34) Pick. Prager med. Woch., 1889.
(35) Rosenbach. Berl. klin. Woch., 1895, n. 50.
(36) Schwarz e Seldina. Arch. f. Verdauungskr., Bd. 35.
(37) Jukio Nakao. *On the fasting contents of the stomach of a healthy man.* The Journ. of Orient medic., 1925, n 3, p. 65.
(38) Jarno e Vandorfy. *Ueber die Tätigkeit des nüchternen Magens.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 27, 1921, p. 364.
(39) Gross. Deut. Arch. f. klin. Med., 1920, Bd. 132.
(40) Iwanow. *Ueber die Regurgtation des Duodenuminhaltes in den nüchternen Magen.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 38, H. 3-4, p. 223.
(41) Boldireff. *Le travail periodique de l'appareil digestif en dehors de la digestion.* Arch. Scienc. Biol., 11, 1904.
(42) Curschmann. Verhand. d. deut. Ges. f. inn. Med , 1921. Bergmann Wiesbaden.
(43) Pongs. *Die Beeinflüssung der Säureverhältnisse des Magens durch Atropin.* Verh. d. deut. Ges. f. inn. Med., 1921.
(44) Benett. Brit. med. Journ., 1923, n. 3244, p. 366.
(45) Margolis. Presse Méd., 1926, n. 11.
(46) Riegel. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 37, p 393.
(47) Rosin. Deut. med. Woch., 1888, n. 47.
(48) Schreiber. Arch. f. exp. Pharm. u. Path., Bd. 24, H. 6.
(49) Martius. Deut. med. Woch., 1894, n. 32.
(50) Strauss. Berl. klin. Woch., 1894, nn. 41-42-43
(51) Boas. *Diagnostik u. Therapie d. Magenkr.* G. Thieme, Lipsia, 1920.
(52) Hayem. *Les évolutions pathologiques de la Digestion stomacale.* Paris, Masson, 1907.
(53) Rehfuss, Bergheim ed Hawk. *Gastrointestinal studies.* Journ. of the Am. M. Ass., vol. 63, n. 1.
(54) Id., Id., Id. Ibid., 1915, vol. 64.
Rehfuss ed Hawk. Ibid., 1921, vol. 76, n. 6 e 9.
(55) Weitz e Fischer. *Ueber den Inhalt des Magens im nüchternen Zustand.* Klin. Woch., 1924, n. 15, p. 613.
(56) Debenedetti. *Quale è il valore diagnostico delle curve di acidità gastrica?* Comunic. Società Med. Novara, 1925.
(57) Labbé e Meudrac. *La sécrétion gastrique étudiée par le tubage fractionné.* Ann. d. Med., 1925, vol. 17, n. 2.
(58) Lyon Bartle e Ellison. New York Med. Journ., 7 sett. 1921.
(59) Rothschild. *Die klin. Bedeutung der fraktionnierten Magenausheberung unter besonderer Berücksichtigung der Gesamtchloride u. der Neturalchloride.* Arch. f. Verdauungskr., 1925, Bd. 35, H. 5-6, p. 286.
(60) Tscherning. *Ueber die somatische u. psychische. Konstitution bei Ulcus ventriculi.* Arch. f. Verdauungskr., 1923, Bd. 31, H. 5-6, p. 351.

Cfr. inoltre:

Pawlow. *Die Arbeit der Verdauungsdrüsen.* Wiesbaden, 1898.
Babkin. *Aussere Sekretion der Verdauungsdrüsen.* Berlino, 1914.

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1° Maggio 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Milano.
Direttore: prof. Luigi Zoja

Splenomegalia emolitica con anemia a tipo pernicioso.
Crisi emolitica da trasfusione di sangue - Esito felice della splenectomia.

Dott. Enrico Greppi.

Sommario. — Anemia perniciosa ed Ittero emolitico — Varietà intermedie: Perniciosa splenomegalica tipo Strümpell-Bignami e Splenomegalia emolitica tipo Banti — Perniciosa splenomegalica: Differenze dalla perniciosa comune tipo Biermer — Caso clinico: La trasfusione provoca una crisi emolitica con intervento della milza. — Importanza dei due momenti morbosi, splenoemolitico e mielopatico. — Splenectomia. — Crisi sanguigna successiva — Quadro istopatologico della milza: Emolisi, metaplasia mieloide, iperplasia del reticolo-endotelio. Esito a distanza — Importanza della milza nella patogenesi della sindrome. Anemia perniciosa secondaria alla splenopatia? — Probabile etiologia infettiva acquisita — Necessità dell'intervento precoce — Conclusioni.

Fra l'Anemia perniciosa progressiva e l'Ittero emolitico esistono tali e tante diversità di segni clinici ed ematologici, che praticamente è raro incontrare difficoltà di diagnosi davanti a casi studiati con criteri sufficienti. Consideriamo i casi tipici, quelli che offrono anche soltanto gli elementi fondamentali caratteristici del processo morboso senza l'ausilio dei segni accessori pur così frequenti: nella Perniciosa il quadro dell'anemia profonda, con l'astenia cardiaca e l'achilia, con i segni rivelatori della grave alterazione del sistema emopoietico in senso metaplastico (megalociti e megaloblasti; valore globulare superiore all'unità; leucopenia con linfocitosi relativa), che colpisce in età adulta individui dapprima sani, appare in aperto contrasto con l'Ittero emolitico in cui l'anemia, quasi sempre meno grave, si associa alle manifesta-

zioni itteriche ed al tumore di milza, e nel sangue la microcitosi e la fragilità globulare dimostrano un midollo osseo anormale ma non deviato profondamente dal grado di evoluzione che suole raggiungere come tessuto formatore delle cellule sanguigne, mentre i soggetti danno a riconoscere molto spesso la tara ereditaria.

Così il decorso, là inesorabilmente fatale pur tra le remissioni frequenti che prolungano la durata della malattia, nel caso dell'Ittero emolitico è assai più lento e benigno nonostante il complesso disturbo nel ricambio pigmentario. E la splenectomia trova qui la sua prima e brillante indicazione come rimedio il più delle volte radicale, mentre nell'Anemia perniciosa non ha altro effetto che quello di produrre remissioni spesso notevoli ma putroppo effimere, così da non incoraggiare ad insistere nel cruento rimedio dopo la ricca ma delusoria esperienza degli ultimi anni.

Se però lasciamo i casi tipici di entrambe le malattie, a diagnosi chiara, per considerare invece quelle forme che si presentano o incomplete nei loro caratteri o complicate da altri segni morbosi, forme atipiche o *varietà* più o meno individualizzate rispetto al quadro comune; allora possiamo trovarci davanti a casi in cui la combinazione dei segni clinici ed ematologici è tale da rendere difficile ed incerta la definizione diagnostica fra l'uno o l'altro processo.

Un elemento a comune esiste fra di essi, ed è l'emolisi morbosa, nettamente dimostrata dallo studio del Ricambio emoglobinico: fenomeno accessorio nell'Anem. pernic., per quanto grave ed importante, in confronto con l'alterazione fondamentale del tessuto emopoietico, e che predomina invece nell'Ittero emolitico, dove rappresenta il momento di origine della impregnazione biliare.

Per poco che manchino o si mescolino fra loro i segni clinici ed ematologici delle due malattie, che sono caratteristici ma non assoluti, ecco che possono manifestarsi forme miste, intermedie. Così l'Anem. pernic., a milza normale per volume o appena palpabile nella grande maggioranza dei casi, può alle volte andare accompagnata a splenomegalia di alto grado — varietà splenomegalica dell'Anem. pernic., tipo Strümpell-Bignami — spesso allora decorrendo in forma un po' più lenta e mite. A sua volta l'Ittero emolitico può presentarsi privo della sua prima e vera caratteristica ematologica, la fragilità globulare, senz'altre differenze nella sintomatologia: casi assolutamente simili per aspetto, segni obiettivi e funzionali, decorso, guaribilità dopo la splenectomia, e che tuttavia per il mancare della tipica diminuzione della resistenza globulare sono stati distinti dal Banti con il titolo di Splenomegalia emolitica. La ipercromia, segno ematologico essenziale dell'Anem. pernic., non è però esclusiva di questa malattia nella sua forma tipica: compare anche nella varietà splenomegalica già accennata, in altre emopatie gravi di natura complessa per la compartecipazione del tessuto emopoietico nei suoi diversi ceppi cellulari (leucanemie, mielosi globali e parziali), ed anche per l'appunto in casi che offrono nel resto i caratteri dell'Ittero emolitico. È noto d'altra parte, ed il Ceconi v'insiste nel suo lavoro, che in quest'ultima malattia — Ittero emolitico — non di rado vien meno la manifestazione esterna più caratteri-

stica, quella da cui il processo ha preso nome: l'itterizia; mentre prevalgono allora i segni dell'anemia.

Ecco dunque che dai quadri tipici, attraverso forme più o meno deviate e incomplete si può arrivare sino a casi in cui la condizione morbosa è rappresentata unicamente da un'anemia primitiva e da un forte tumore di milza: «Anemia splenica» nel puro senso letterale dell'espressione. Le note di una emolisi esagerata permetteranno di lasciare questo titolo ambiguo che ha ospitato le forme più diverse e lontane (morbo del Banti, Pseudo-leucemia, Splenomegalia tromboflebitica, ecc.), per accostarsi piuttosto al campo delle anemie emolitiche splenomegaliche, che se non ha valore di definizione clinica perchè comprende malattie differenti, offre almeno un elemento in comune d'ordine fisio-patologico: è la «famiglia spleno-emolitica» secondo il concetto del Banti. Se nel sangue si rinvengono i segni della metaplasia mieloide, l'ipercromia e la megalocitosi sopratutto, la sindrome che ne risulta viene a corrispondere giustamente alla varietà splenomegalica dell'Anemia perniciosa. Nel caso invece che, con un reperto sanguigno di anemia semplice, si riscontri una diminuzione della resistenza globulare, anche in assenza di un netto colorito itterico non si esiterà a comprendere la forma sotto il titolo di Ittero emolitico. Ma la coincidenza di entrambi i sintomi tipici — il reperto ematico della Perniciosa e la fragilità globulare — per quanto rara è però dimostrata da qualche esempio nella letteratura (Antonelli, Holler: Vedi anche in Maas): anche in questo caso tuttavia, il valore della fragilità globulare è talmente specifico per l'Ittero emolitico in confronto di ogni altra emopatia, che la discussione diagnostica porta ancora all'unico risultato accettabile: quello di considerare una forma di Ittero emolitico in cui la causa patogena, più complessa e grave del consueto, agisca sulla struttura del midollo così da provocare eccezionalmente la comparsa dei segni di Perniciosa a lato del processo costituzionale.

Finchè è dato riconoscere nel caso di «anemia splenica» preso in esame un reperto di così netto significato quale la fragilità globulare, la classificazione riesce ancora possibile. La condizione diagnostica più difficile si presenta quando manca affatto questo segno rivelatore della labilità morbosa del globulo rosso, il sangue dimostra anzi qualche alterazione a tipo pernicioso, e d'altra parte l'imponenza della splenomegalia e la sua importanza come strumento attivo dell'emolisi ed il decorso lungo e relativamente benigno, con un grado di anemia non molto grave prima delle fasi estreme, con modesto risentimento del cuore e dell'apparato digerente, sono tutti argomenti favorevoli alla diagnosi di Ittero emolitico, o meglio di Splenomegalia emolitica nel senso cui ho già accennato.

Certo in casi simili il concetto più giusto sembra quello che tiene conto del quadro ematologico speciale, e muove da esso per arrivare alla diagnosi di Anemia pernic. splenomegalica. Questa varietà morbosa, rispetto alla malattia tipica e di gran lunga più frequente, ha del resto una fisionomia un po' diversa nei caratteri clinici e nel decorso, appunto per una durata maggiore ed una relativa mitezza, con lunghe remissioni. Ed è qui che la splenectomia può essere tentata con speranze più legittime di quanto non lasci l'Anemia pernic. comune, perchè l'asportazione dell'organo ingrossato in mi-

sura così cospicua ed in istato di esagerata attività appare a priori, anche teoricamente, più giustificata ed efficace (Micheli).

Ma allora fino a che punto è lecito riunire queste forme di aspetto così particolare all'Anem. pernic. vera e propria, al morbo del Biermer così bene disegnato anche nel suo quadro clinico?

Se ci fermiamo a considerare i caratteri delle due malattie, troviamo differenze tali che possono far dubitare: può venire il sospetto che la somiglianza del reperto ematologico, non mai completa ma tuttavia molto notevole in quanto rivela con l'ipercromia e la megalocitosi la medesima profonda alterazione del sistema emopoietico, rappresenti però nulla più che un tipo comune di reazione sanguigna al di sopra di un complesso morboso sostanzialmente diverso.

Il morbo del Biermer è troppo noto in tutti i suoi aspetti, e la ricca letteratura recente non fa che confermarli: risalta sempre il carattere generale, la diffusione sistematica del processo senza che un organo venga mai a prevalere nel quadro per un risentimento più spiccato nella propria struttura e funzione. Non il solo midollo osseo, come parenchima emopoietico pervenuto al più alto grado di evoluzione morfologica, ma il complesso degli elementi avventiziali aventi rapporto con i tessuti e vasi sanguigni, il Reticolo-endotelio in senso lato secondo l'Aschoff, gli Emoistioblasti (Ferrata) riprendono l'attività proliferativa del mesenchima embrionale sanguigno, concorrono cioè alla emopoiesi morbosa di tipo megalocitico. E così pure l'emolisi morbosa, secondo effetto caratteristico dell'agente patologico, si manifesta come un fatto generale a carico dei globuli rossi, forse nel sangue circolante e nei tessuti emopoietici in toto, certo non per opera esclusiva della milza per quanto quest'organo sia partecipe al processo distruttivo in misura così spiccata. Il decorso della malattia, non regolarmente progressivo come vorrebbe il nome classico ma invece molto spesso rotto da pause e riprese, è tuttavia nella grande maggioranza dei casi relativamente rapido fino all'esito infausto che interviene fatale quando il processo di anemizzazione ha raggiunto i gradi estremi. Costante il corteo dei sintomi viscerali più importanti, quali la achilia e — nello stadio avanzato — la deficienza del miocardio: però una caratteristica negativa della malattia sta per l'appunto nel suo presentarsi ed insistere a lungo in forma di *pura anemia,* più o meno grave e morfologicamente maligna ma sempre scompagnata da alte manifestazioni notevoli all'infuori della achilia e di qualche segno nervoso (parestesie).

Passiamo ora alla così detta « varietà splenomegalica ». Va ancora oggi sotto il nome dello Strümpell, che per primo descrisse chiaramente un caso di emopatia con il reperto sanguigno della Perniciosa ed un grosso tumore di milza; ma il Bignami ha poi meglio illustrato il quadro clinico ed anatomico sulla scorta di una più ampia casistica, ed il Pende vi è ritornato in epoca più recente. L'esame istologico della milza ha mostrato fin'ora notevoli differenze da caso a caso, tanto che il Pende crede di dover distinguere almeno tre tipi diversi nel campo già ristretto della varietà, a seconda che prevale la metamorfosi fibrosa (Bignami) o la congestione con segni di eritrofagia attiva (Strümpell) o la reazione mieloide metaplastica (Pende).

Si tratta di casi non frequenti, colti sporadicamente in luoghi diversi: è

assai probabile che l'etiologia sia molteplice, e la reattività dell'organismo così come la durata del processo può conferire una impronta particolare ai singoli casi, riconoscibile all'esame istologico, senza forse che questo fatto sia sufficiente per caratterizzare tipi morbosi a sè stanti. Comunque, il primo segno che domina nel quadro della malattia, precoce e costante non meno dell'anemia, è l'ingrossamento della milza; una splenomegalia d'alto grado, in netto contrasto con la milza appena tumefatta ma poco o punto apprezzabile colla palpazione, che è propria del morbo del Biermer.

Contrasto netto, senza gradi intermedi: non è facile, per quello che ho potuto osservare e per quanto riferisce la letteratura, trovare casi di Perniciosa con tumore di milza discreto, altri con milza più voluminosa e così via fino a raggiungere le proporzioni imponenti della varietà splenomegalica. Nell'Anem. pernic. *la milza è sempre poco tumefatta,* così da non superare l'arcata costale (1): invece in alcuni casi singoli l'organo si ingrossa fino a portarsi in basso al livello dell'ombelico ed oltre, con variazioni di volume parallele a quelle che si manifestano nel decorso generale della malattia. Più che l'esagerazione casuale di un fatto presente in genere ma in limiti modesti, questa splenomegalia sembra l'esponente di un momento morboso tutt'affatto speciale e diverso da quello proprio dell'Anem. pernic.: tant'è vero che in pratica — davanti ad eventuali incertezze diagnostiche intorno ad un caso di emopatia — la presenza di un forte tumore di milza di per sè sta contro l'ipotesi del morbo del Biermer.

La splenomegalia è un fatto precoce, lo si nota già quando nel sangue può ancora mancare ogni segno di Perniciosa e solo esiste un certo grado di anemia a tipo semplice (Bignami). Si accresce nelle poussées febbrili frequenti in questi casi e corrispondenti in generale ad un aggravamento dell'anemia con la comparsa più netta del reperto atipico.

Molto spesso — per es. nel quadro descritto dal Bignami — intervengono disturbi intestinali a tipo di episodio enterocolitico: sono precoci, non di rado segnano nella storia il primo inizio apprezzabile della malattia, si ripetono poi in rapporto con le poussées febbrili. Nulla di simile nell'Anem. pernic., dove i disturbi intestinali — a differenza della achilia — sono rari e tardivi, in generale di scarsa importanza.

Casi di Anem. pernic. a decorso molto lungo, fino a sei anni ed oltre, sono descritti nella letteratura, ma come eventi eccezionali (Micheli). Qui invece è la regola: la malattia si svolge in un periodo di alcuni anni, con una fase iniziale spesso molto lenta, a reperto ematico incompleto fino allo stadio ultimo e più grave. Il decorso a poussées, con remissioni talvolta miracolose, capaci ancora di manifestarsi in momenti di estrema anemia, non è raro anche nel morbo del Biermer tipico: così detta anemia pernic. «a ricadute». Certo però è più regolare e caratteristico nelle forme splenomegaliche dove l'insorgere contemporaneo della crisi emodistruttiva e della febbre insieme con una nuova tumefazione della milza, urobilinuria e talvolta subittero fugace, costituisce un complesso che offre pure qualche affinità con gli episodi emolitico-itterogeni osservati nei casi di Ittero emolitico criptogenetico, spe-

(1) Anche nelle statistiche più recenti (Carr 148 casi; Kuttner 63; Oestreich 197), la splenomegalia è affatto esclusa dal quadro comune della malattia.

cialmente nelle forme così dette acquisite e nelle quali l'anemia con splenomegalia prevale spesso sulla itterizia: (il tipo Hayem-Widal).

Come la fisionomia clinica ed il decorso, così l'esito terapeutico della splenectomia concorre a mettere in mostra la diversa condizione morbosa che sta a base dei due processi: forma tipica e forma splenomegalica dell'Anem. pernic. Senza insistere qui sull'argomento, per il quale rimando alla chiara sintesi del Micheli, mi limito a ricordare che l'asportazione della milza nell'anem. pernic. comune dà molto spesso un netto e rapido stimolo all'emopoiesi normale, mentre nello stesso tempo riduce a livello più basso la distruzione sanguigna: il miglioramento che ne consegue, non di rado rapido e brillante, non rappresenta però un risultato duraturo. La malattia riprende più o meno presto, dopo tre-sei mesi in generale, con tutto il quadro mielopatico-emotossico caratteristico; nulla più insomma di una remissione come talvolta si vede avvenire per opera di altri agenti terapeutici (proteine per via parenterale — vaccini — cure per il tubo digerente) e più spesso per via affatto spontanea e indipendente da fattori esterni: remissione cospicua ma temporanea, tale certo da non incoraggiare in un intervento così serio, anche se di regola ben tollerato, in soggetti già compromessi dalla malattia. È un giudizio che smentisce le speranze destate dai primi esiti lusinghieri di Eppinger e Decastello; ma si fonda sulla critica obiettiva dei risiltati in circa 300 casi ormai raccolti dalla letteratura (Krumbhaar-Silvestrini).

Se sono descritti successi più completi e duraturi, questi si riferiscono precisamente a casi in cui esisteva il tumore di milza di grado notevole. È la varietà splenomegalica quella che offre i risultati più incoraggianti: scomparsa del quadro ematologico atipico, dei fatti d'emolisi, dei segni viscerali e subbiettivi: un miglioramento profondo, in cui è sopratutto importante notare la ripresa della funzione emopoietica normale del midollo (normoblasti e normociti; valore globulare uguale ad uno o poco inferiore) come se l'asportazione dell'organo avesse tolto la causa prima della malattia a carico dei tessuti sanguigni. Dopo un esito che dura da alcuni anni, è forse lecito almeno per qualche caso parlare di guarigione conseguente alla splenectomia, non senza analogia con le guarigioni osservate nelle forme secondarie al Botriocefalo ed alla gravidanza dopo l'allontanamento del fattore causale.

Si ha l'impressione che la milza fortemente ingrossata rappresenti in queste forme un momento molto importante e attivo nella patogenesi della malattia. Questa influenza pare svolgersi secondo tre attività: emolisi, metaplasia mieloide, correlazione funzionale come il midollo osseo.

Per un'esaltata funzione emolitica parlano i dati del ricambio emoglobinico prima e dopo la splenectomia (Urobilina negli escreti, Bilirubina nel sangue), ed in buona parte i rilievi istologici che mostrano il più delle volte segni di una imponente iperplasia della polpa con fitta iperemia e diffusione dei globuli fra le cellule dei cordoni, fatti di eritrofagia, accumulo di pigmento ematico e di emosiderina. La sclerosi illustrata dal Bignami come l'alterazione più notevole in alcuni casi, può aver trovato stimolo sia nella lunga durata della malattia sia nella qualità dell'agente morboso. Certo la caduta dell'iperemolisi dopo l'allontanamento dell'organo è l'effetto primo e netto, così come avviene nell'Ittero o meglio nella Splenomegalia emolitica in senso

lato. Dimostrativo sotto questo aspetto riesce il caso riferito dall'Eppinger (vedi dopo) in cui l'eliminazione quotidiana di Bilina per le feci si è abbassata da circa gr. 0,80 a gr. 0,10 dopo l'intervento.

È più difficile definire l'influenza della milza iperplastica sull'attività del midollo osseo, ossia sulla funzione emopoietica in generale. L'organo stesso ha mostrato in alcuni casi (Pende) di partecipare ampiamente al processo di metaplasia mieloide che conferisce al sangue le caratteristiche perniciose. Può una malattia della milza provocare, come causa prima o predominante, il processo mielopatico? Non v'è nessuna prova, e dovrebbe trattarsi in ogni modo di un rapporto eccezionale in confronto della comune Anemia perniciosa in cui la milza — per giudizio ormai concorde — ha solo valore secondario per la patogenesi della malattia. Eppure non è senza interesse l'associazione di una splenomegalia emolitica con un quadro ematico perniciosiforme, già accennato più sopra come eventualità e di cui il caso descritto dall'Antonelli offre un chiaro esempio: in esso l'intervento ha avuto per effetto la scomparsa dei segni di Perniciosa. Il medesimo risultato, riconoscibile ancora a distanza di 5 anni dall'operazione, appare nel caso dell'Eppinger.

L'influenza della milza sul midollo osseo può anche svolgersi secondo quelle correlazioni funzionali, ancora misteriose ma pure riconoscibili per molti segni, che legano fra loro i diversi organi e tessuti del sistema emopoietico. L'attività cellulo-formativa e l'attività cellulo-espulsiva del midollo vengono tenute in equilibrio ed in accordo secondo la norma fisiologica, oppure deviate in senso morboso, per il concorso di fattori molteplici tra cui la milza ha certo importanza notevole. Sono rapporti oscuri, intravisti sulla base di osservazioni cliniche: si parla di un'azione ormonica della milza sul midollo, che secondo l'opinione prevalente sarebbe a tipo inibitorio (Klemperer e Hirschfeld, Franck), nel senso cioè di un freno sia all'emopoiesi in sè sia all'invio nel sangue delle cellule formate, ad un grado più o meno avanzato di maturazione. Le sorprendenti manifestazioni che seguono così spesso alla splenectomia, sopratutto in casi di anemie splenomegaliche in senso lato, fanno pensare in verità ad un midollo ridestato d'improvviso per il venir meno di un'influenza inibitrice (la così detta « Blutkrise », vedi dopo): allora può venire fatto di trovare in circolo elementi morfologici di qualità e stadi non mai prima riscontrati, per esempio moltissimi eritroblasti e megaloblasti laddove prima dell'intervento il reperto ematico non aveva mai rivelato la presenza di queste cellule immature o patologiche (vedi dopo); oppure un ricco afflusso di piastrine nei casi di Piastrinopenia con Diatesi emorragica, od anche l'aumento talora assai forte di polinucleati con comparsa di qualche mielocito. Fenomeni tanto immediati ed imponenti, che riesce assai difficile metterli unicamente in rapporto con un'attività formativa ex-novo da parte del midollo: probabilmente interviene un vero atto di espulsione in blocco di cellule dal tessuto nel circolo sanguigno, che in questo modo può provocare un'improvvisa modificazione anche qualitativa nel reperto ematologico. Stati apparenti di aplasia in senso lato (pseudo-aplasia), così giudicati per l'assenza dal circolo di elementi giovani, dimostrano allora una condizione sostanzialmente diversa da parte del midollo osseo: una vivace attività, uno stato iperplastico più o meno deviato dal tipo normale fino alle forme di « meta-

plasia » tipo pernicioso ed ai quadri complessi di « mielosi ». Condizione diversa del midollo che si rivela nel sangue circolante al venir meno dell'influenza sia distruttiva sia inibitrice della milza.

Delle tre proprietà morbose di cui la milza si mostra capace nella patogenesi della Anemia perniciosa splenomegalica — emolisi, reazione mieloide metaplastica, correlazione inibitoria con il midollo — la prima è quella di gran lunga più documentata, e che permette una valutazione clinica facile ed obbiettiva, purtroppo ancora spesso trascurata in confronto con l'attenzione rivolta ai criteri morfologici per la diagnosi delle Emopatie.

L'iperemolisi, nel caso dell'Eppinger p. es., raggiungeva un grado d'intensità non inferiore a quanto si può osservare nell'Ittero emolitico: negli altri casi simiglianti (Antonelli, Pende, Maas), sono riferiti alcuni dati che parlano grossolanamente per un fattore emolitico, quali l'urobilinuria e la bilirubinemia. Questi segni compaiono, è vero, anche nel tipo comune del morbo del Biermer come manifestazione clinica del processo emodistruttore; e soltanto un criterio d'indagine più obiettivo, quale la determinazione quantitativa del Bilinogeno eliminato con gli escreti, può lasciar giudicare se nella varietà splenomegalica l'azione emolitica sia effettivamente più intensa ed importante che nel quadro comune della Perniciosa. Tuttavia non è azzardato ritenere, in attesa di prove più precise, che questa milza enorme, iperplastica, dotata di forte attività funzionale morbosa, rappresenti uno « strumento di emolisi » particolarmente energico e caratteristico nel quadro dell'Anemia perniciosa splenomegalica. *E vien fatto di domandarsi se in generale il predominio del fattore spleno-emolitico su quello mielo-tossico non costituisca la differenza saliente, patogenetica e clinica, fra la varietà splenomegalica e l'anemia perniciosa propriamente detta.*

Tutti gli argomenti che abbiamo preso in considerazione mi sembra parlino in questo senso, in quanto dimostrano la precocità del tumore splenico, il suo predominio nel quadro clinico e nel decorso, e l'effetto della splenectomia. Anche in questi casi, in sostanza, esiste una splenomegalia emolitica, associata tuttavia ad un'alterazione emopatica più vasta e profonda che interessa il midollo osseo. E così il rapporto di vicinanza, se non di identità, con le forme di « Splenomegalia emolitica » e quindi con l'Ittero emolitico vero e proprio, si presenta ben chiaro ed evidente, tanto da offrire un problema diagnostico delicato davanti al singolo caso e proprio in un campo clinico in cui la diagnosi differenziale non incontra difficoltà finchè le due malattie — l'Anemia perniciosa e l'Ittero emolitico — si presentano nel loro quadro più comune.

In conclusione: la diversità clinica e patogenetica che nettamente distingue fra loro il morbo del Biermer e l'Ittero emolitico, si attenua assai quando si pongono a confronto da una parte la varietà splenomegalica dell'Anemia perniciosa, dall'altra la Splenomegalia emolitica nel senso primo e ristretto dell'espressione, comprendente cioè quei casi di Ittero emolitico in cui manca il segno tipico della fragilità globulare. Di qui le due malattie possono ancora avvicinarsi fino ad un punto in comune, che rappresenta una condizione diagnostica intermedia: la Splenomegalia emolitica con anemia perniciosiforme.

L'associazione è certo non frequente e deve essere accettata solo dopo una critica prudente davanti ai singoli casi. Il reperto ematologico consueto per la Splenomegalia emolitica è infatti, come di regola anche nell'Ittero emolitico, rappresentato dai segni di un'anemia a tipo secondario, più o meno grave a seconda della capacità formativa del midollo osseo. Il Banti aveva riconosciuto una forma emopoietica (iperplastica: reazione vivace) ed una forma anemopoietica (arigenerativa: esaurimento del midollo), sempre però secondo il tipo morfologico normale (normoblasti e normociti, valore globulare inferiore ad uno). Si tratta ora di proporre una terza forma più complessa e grave, per la presenza dei segni ematologici a tipo pernicioso: il più delle volte l'ipercromia e la megalocitosi con o senza cellule nucleate, mentre mancano le altre caratteristiche morfologiche del quadro completo e tipico della perniciosa (aniso-poichilocitosi marcate, policromatofilia intensa, granulazioni basofile, leucopenia con linfocitosi relativa; piastrinopenia). I casi dell'Eppinger, della Maas, porterebbero ad ammettere questa particolare condizione morbosa, e già da tempo quasi tutti gli autori che si sono interessati dell'Ittero emolitico riferiscono forme consimili, ammettendo, per quanto in modo non sempre esplicito e su dati incompleti, l'esistenza di casi della malattia con il reperto sanguigno dell'Anemia perniciosa (Chauffard, Chalier, Biffis, Mosse, Castiglione, Antonelli, ecc.). *In pratica, il giudizio clinico dovrà mirare a riconoscere caso per caso l'importanza ed il predominio di ciascuno dei due fattori morbosi: cioè fino a che punto sia profonda e radicata l'alterazione metaplastica del midollo, e fino a che punto intervenga la milza con la sua attività patologica, sopratutto come organo emodistruttore. A seconda del prevalere dell'uno o dell'altro elemento la diagnosi può tendere più verso l'Anemia perniciosa o più verso la Splenomegalia emolitica.*

L'attenzione intorno a questi quadri misti, e la discussione cui possono dar luogo, sono giustificate non solo per l'interesse del problema clinico-patologico ma anche per due argomenti pratici: la frequenza e la terapia.

Si tratta di casi piuttosto rari, abbiamo detto, nei confronti dell'Ittero emolitico conclamato e molto più del morbo del Biermer: esempi sicuri e chiaramente descritti compaiono nella letteratura come un'associazione morbosa eccezionale. Eppure la difficoltà diagnostica fa sì che probabilmente non pochi casi vengono giudicati con criteri alquanto semplicisti, passando o sotto la denominazione equivoca di «Anemia splenica» oppure sotto il titolo dell'uno o dell'altra delle due malattie fondamentali: sopratutto nei primi stadi, quando il reperto ematologico può ancora essere limitato ai segni di un'anemia di tipo semplice cui poi seguirà il quadro pernicioso (Bignami), il giudizio cade facilmente in errore fino al punto da toccare il campo del morbo del Banti iniziale. Alcuni casi vanno certamente ad ingrossare il gruppo dell'Ittero emolitico tipico, e bisogna tenerne conto nella critica relativa alla casistica della splenectomia: così il Micheli, con il Krumbhaar, ritiene «che sotto l'etichetta dell'Ittero emolitico sono state operate con successo forme di anemia splenomegalica, che appartengono in realtà alla varietà più sopra accennata di Anemia perniciosa (cioè: all'Anemia splenica tipo Strümpell)». Viceversa può darsi che altre forme siano aggiudicate senz'altro al campo dell'Anemia perniciosa, nelle quali invece il decorso ed i rilievi obbiettivi met-

tono poi in mostra caratteri più propri dell'Ittero emolitico: ed è appunto in questo senso che alcuni — per es. il Mayo con i suoi 50 casi di anemia perniciosa operati fino al 1919 — interpretano il successo eccezionale della splenectomia in qualche caso diagnosticato come Anemia perniciosa in periodo iniziale.

Il problema terapeutico riguarda precisamente la splenectomia. Quanto più il nostro giudizio propende verso la splenomegalia emolitica come fattore dominante nella malattia, altrettanto saremo indotti a tentare l'intervento per la sua efficacia il più delle volte radicale, senza esitare davanti alla gravità eventuale del caso per non perdere l'unica via di salvezza. Al contrario il prevalere dei segni della mielopatia a tipo pernicioso lascerà scettici, se non addirittura ostili, sull'opportunità della splenectomia, in quanto chè il miglioramento più o meno brillante in primo tempo non supera in generale i limiti e la durata di una remissione. Così ragionando, non si è certo portati a consigliare l'intervento in forme di Perniciosa splenomegalica già avanzate o gravi: il Micheli, dopo aver ridotto a questo campo l'unica indicazione chirurgica accettabile per il morbo del Biermer, aggiunge infatti «che l'operazione può essere tentata con probabilità di successo solo in periodi di tregua e in soggetti relativamente giovani». Anche il Leotta, nella sua recente relazione sulla chirurgia della milza, consiglia l'intervento «solo in casi eccezionali di Anemia perniciosa, ad evoluzione lenta, con grossa milza, e ribelle alle cure mediche».

Tutti i chirurghi raccomandano inoltre la pratica delle trasfusioni sanguigne avanti e dopo la operazione. Vedremo però come anche la trasfusione possa concorrere a mettere in luce l'attività emolitica della splenomegalia in questi casi speciali, con risultati che non corrispondono affatto all'esperienza favorevole basata sull'esito più comune, cioè a quel ristoro della crasi sanguigna che, nell'Anemia perniciosa come molto meglio in altre emopatie, si manifesta più o meno durevolmente per effetto del sangue iniettato.

Queste considerazioni generali sull'argomento hanno avuto ragione d'essere nello studio e nel trattamento di un caso occorso nella nostra Clinica. Il quadro della malattia, ben documentato sin dall'inizio, offre molti aspetti notevoli, sia d'ordine clinico sia per le manifestazioni ematologiche e pei segni dell'emolisi morbosa. L'esito particolare della trasfusione, il giudizio che ha condotto all'intervento operativo, l'effetto immediato e lontano della splenectomia, l'alterazione istologica della milza, sono tutte questioni che meritano di essere accennate per l'interesse scientifico e per il loro stretto rapporto con la pratica clinica.

Anamnesi. — M. L., anni 38, muratore, nato a Reggio Emilia, domiciliato a Milano, coniugato con figli.

Non ha notizie degli avi. Non sa di itterizie nè di anemie in famiglia. Il padre è morto a 71 anni per ictus apoplettico, la madre a 55 in seguito ad un trauma: essa ha avuto 5 gravidanze a termine, ed i figli son tutti vivi. I quattro fratelli del paziente sono sani e robusti, di aspetto sanguigno.

Nato di parto fisiologico ed allattato dalla madre, il paziente ha avuto però un'infanzia gracile, con sviluppo stentato e manifestazioni di piccolo rachitismo: deambulazione a tre anni, in seguito elmintiasi con disturbi nervosi. Non ricorda tuttavia altre malattie importanti, sia nell'infanzia che nella fan-

ciullezza. Ha frequentato la scuola per 5 anni, con scarso profitto. Dall'età di 13 anni ha assunto il mestiere di manovale muratore. Fu riformato alla visita medica per gracile costituzione. Sposatosi a 19 anni con donna sana, ha avuto 5 figli di cui 3 morti in tenera età per malattie acute: un'altra gravidanza è stata interrotta da un aborto; i due bambini viventi crescono sani e robusti.

All'inizio della guerra, chiamato alle armi e fatto abile, restò a lavorare presso stabilimenti militari. Nel 1916 fu investito e travolto da un'automobile, riportando un trauma grave: frattura dell'omero sinistro e di tre coste all'emitorace sinistro nella regione antero-laterale, lussazione del femore destro e segni di commozione cerebrale. Rimase degente in ospedale per circa 5 mesi, e poi due mesi e mezzo a casa in convalescenza: è guarito da ogni lesione, senza reliquati.

Nessuna malattia dopo d'allora, all'infuori dell'influenza di cui fu colpito nel 1918, ma per pochi giorni e senza gravità. Ha continuato il proprio lavoro di muratore fino all'inizio dell'infermità attuale. Funzioni organiche regolari, nessun precedente a carico dell'apparato gastro-enterico. Nega malattie veneree: buon bevitore, discreto fumatore.

Nella primavera del 1923, senza cause provocanti, cominciarono a presentarsi i primi segni della malattia, con un turbamento a carico delle condizioni generali e subbiettive: debolezza, facile esauribilità, un certo grado di pallore al viso, ed un senso di peso sordo all'ipocondrio sinistro. Poco dopo — precisamente nel giugno — comparve diarrea con scariche frequenti liquide, senza traccie manifeste di sangue nè di catarro: associata a qualche dolore addominale diffuso a cintura, ad inappetenza ed astenia profonda: mai febbre. L'episodio diarroico, frenato dapprima con l'aiuto di astringenti e regime adatto, riprese tosto più ostinato: andava intanto accentuandosi il senso di peso all'ipocondrio ed al fianco sinistro.

Nel settembre il paziente ricovera all'Ospedale Maggiore di Milano (Padiglione Biffi), La cartella medica riferisce: marcata anemia a tinta biancogiallastra, senza subittero, ed astenia grave. Movimento diarroico, apiressia; un poco di tosse con espettorato muco-purulento (bacillo di Koch assente). *Torace*: basi polmonari spinte in alto con segni di catarro bronchiale. Al cuore un rumore di sfregamento nel mezzo dell'area di ottusità. *Addome* slargato a livello degli ipocondri: milza molto ingrossata (lunghezza cm. 16) alquanto dura; il fegato è pure tumefatto di circa 2 dita al disotto dell'arco costale, liscio, un po' consistente. Mancano segni di versamento. Nelle feci: assenza di sangue e di bacilli di Koch. Nelle orine: urobilina in discreta quantità.

Sangue: Emoglob. 35 (Sahli); globuli rossi 2.400.000; glob. bianchi 3.400; val. globul. 0,73. Formula leucocitaria: Polin. Neutrof. 56 %, Linfoc. 34, Monociti 10. Lieve anisocitosi e anisocromia. Nessuna forma nucleata.

Trattamento igienico sintomatico. Scomparsa rapida dei fatti intestinali, lento miglioramento generale con ricupero delle forze e dell'appetito. Fu dimesso dopo tre mesi in condizioni discrete con diagnosi di « Enterite di probabile natura specifica, Epatosplenomegalia tubercolare con fatti di polisierosite ».

Ritornato a casa ed al lavoro, dopo circa tre mesi e cioè nella primavera del 1924, fu di nuovo colpito dai medesimi disturbi generali e locali. Nuovo soggiorno all'Ospedale, dove ancora fu riconosciuta la tumefazione del fegato e sopratutto della milza: è stata allora tentata la Roentgenterapia della milza, senza risultati apprezzabili nemmeno sul volume dell'organo.

Quest'alternare di ricadute e di periodi di miglioramento si è ripetuto in seguito più volte, obbligando il malato a due nuovi soggiorni in ospedale negli anni 1924-25. Nel gennaio 1926 passa al convalescenziario operaio di Asso (Brianza), con diagnosi di « morbo del Banti ». Appariva molto debole, anemico, alquanto sofferente per il tumore all'ipocondrio e fianco di sinistra: alvo più regolare, appetito vivace e digestione buona, dolori vaghi alle ossa.

Viene inviato alla nostra Clinica il 26 gennaio 1926.

Quadro obbiettivo. — Il paziente ha un aspetto fortemente anemizzato: cute pallida a fondo giallastro, sclere bianche, labbra smorte. Decubito indifferente: senso subiettivo di astenia ed esauribilità, però i movimenti sono liberi e facili. Apiressia, appetito molto vivace, nessun disturbo notevole. Psiche puerile, poco orientata nei ricordi. Euforia.

Individuo di costituzione scheletrica meschina: arti sottili, capo grosso, tronco largo con bozza toracica anteriore, Nutrizione buona, pannicolo adiposo abbondante al tronco, di consistenza molliccia. Non vi sono edemi. Linfoghiandole superficiali impalpabili. Vene piccole, non turgide. Arterie superficiali molli e liscie. Respiro calmo e regolare. Polso un po' frequente (90), piccolo ritmico. Prmx. 110. Prmm. 75. Peso kg. 53.

Capo: bulbi oculari mobili regolarmente, reazioni pupillari normali, muscolatura facciale integra. Faringe di colore roseo pallido, senza segni di stomatite. Lingua umida, un po' rossa, con la superficie intrecciata di solchi profondi. Dentatura sana.

Al collo, la tiroide è di volume normale. Non si apprezzano rumori di soffio sulle grosse vene.

Torace corto e largo, con bozza antero-superiore estesa in senso trasverso (tipo rachitico): slargato alle basi, con angolo epigastrico aperto: fosse sopra-sottoclaveari poco pronunciate, scarsa espansione inspiratoria: respiro a tipo addominale. Fremito vocale tattile forte su tutto l'ambito respiratorio; suono di percussione chiaro normale: i margini inferiori toccano sulla paravertebrale il 9ª spazio a destra, la decima costa a sinistra, entrambi mobili. Respiro forte, leggermente aspro nelle regioni superiori, puro.

Cuore: ictus inapprezzabile alla superficie toracica, anche nei decubiti laterali: con la percussione lo si fissa nel quarto spazio sulla emiclaveare. Lieve aumento dell'area cardiaca a carico del diametro trasverso; margine destro un dito all'infuori dello sterno. Normale la zona di ottusità assoluta. L'ascoltazione fa notare: alla punta il primo tono debole, seguito da un soffio sistolico forte ma non aspro, che si propaga attenuandosi fino alla base. Secondo tono accentuato sul focolaio polmonare. Ritmo regolare. Nessun fatto anormale sull'aorta.

Addome: globoso, alquanto slargato a livello degli ipocondri. Parete liscia, molle, trattabile senza dolenza nei quadranti inferiori, più resistente nei quadranti superiori per effetto dei visceri palpabili al loro livello.

La milza è fortemente ingrossata: l'area di ottusità si estende dalla VII costa in alto (sull'ascellare media) fino ad un dito al disotto della linea ombelicale trasversa, ed all'interno tocca quasi la linea mediana sopra l'ombelico. Diametro longitudinale cm. 21, trasverso cm. 15. Alla palpazione l'organo appare come una superficie piatta, un poco scabrosa, di consistenza alquanto dura e a bordo ovale ingrossato: si apprezza l'incisura normale: mobilità conservata.

Il fegato presenta il limite superiore di ottusità al livello del 4° spazio sull'emiclaveare; il limite inferiore giunge oltre due dita sotto l'arco costale in corrispondenza della linea ascellare anteriore, e nell'interno taglia la linea xifo-ombelicale al livello del suo III inferiore: l'ala sinistra giunge quasi a contatto della milza, senza tuttavia confondersi con essa. La superficie dell'organo è liscia, un po' consistente e massiccia ma non dura. Il bordo è sottile, regolare nel suo decorso: discreta sensibilità dell'organo alla pressione sul margine durante il movimento inspiratorio.

Arti: mobilità regolare. Integre le sensibilità superficiali e profonde. Riflessi presenti. Nessuna macchia nè eruzione cutanea, non edemi.

Prime ricerche ausiliarie.

Orine: quantità cmc. 1000 circa. Colore gliallo-rossastro, aspetto limpido. Peso specifico 1013, albumina ass. Glucosio ass., indacano ass. Pigmenti biliari ass. Urobilina 1/32 (valore della diluizione fino alla scomparsa della stria spettroscopica).

Feci: poltacee, colore bruno, sangue ass. Bilina: stria limite 1/400 (metodo Riva-Zoja).

Al microscopio: residui alimentari, non uova di elminti.

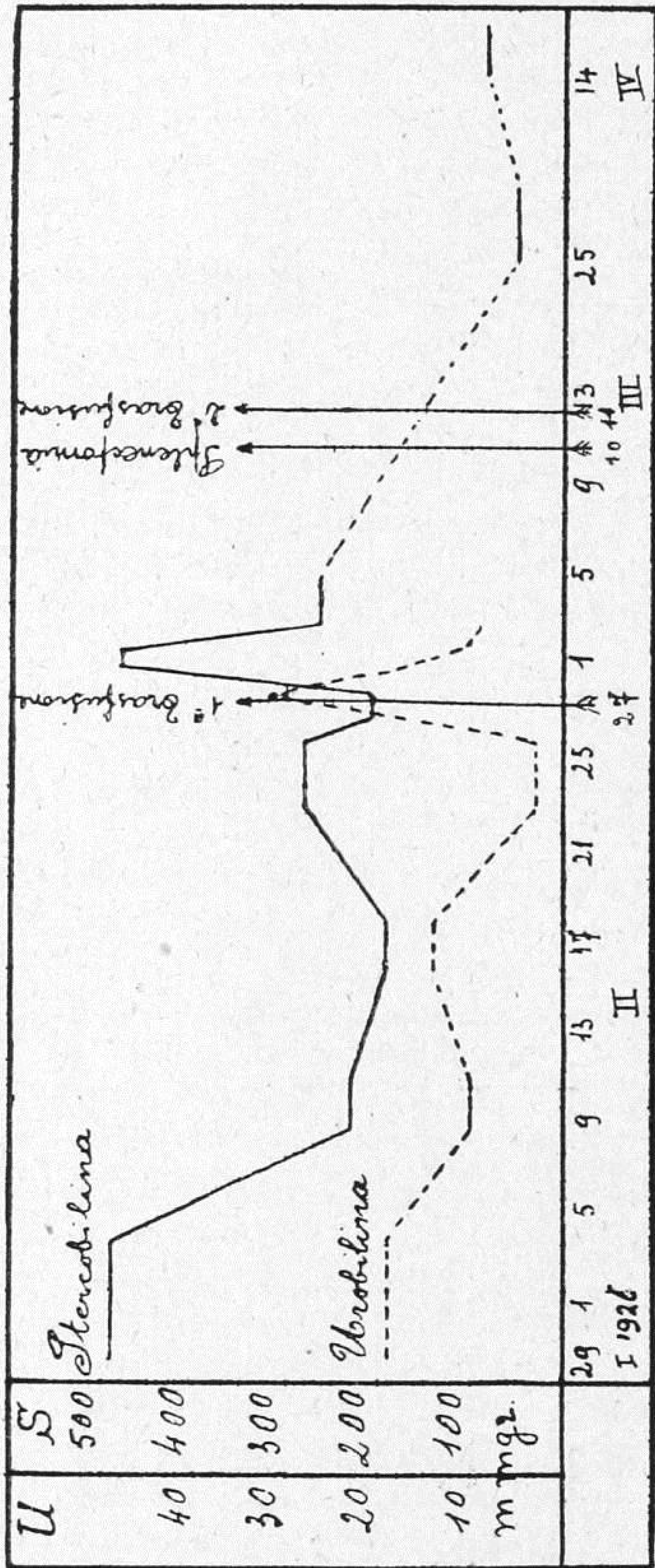
Sangue: Hb. 50 (Sahli). Glob. rossi 2 milioni. Glob. bianchi 5600. Val. glob. 1,2.

Fromula leucocitaria: Polin. Neutrof. 62. Eosinof. 2. Basofili 2. Monociti 12. Linfociti 22.

Spiccata anisocitosi per presenza di numerosi macrociti ortocromatici. Scarsa policromatofilia. Nessuna forma nucleata. Rare piastrine.

Sangue e Ricambio Emoglobinico

Data	Hb (Sahli)	Globuli Rossi	Valore globulare	Globuli bianchi	Bilina (feci) gr.	Urobilina (orine) mg.	Bilirubina (siero)	Indice emolitico	RILIEVI MORFOLOGICI
28.1.1926	50	2.000.000	1.2	5.600	0.49	19	++	11.5	Macrociti ortocromatici. Scarsa policromatofilia. Non forme nucleate. Rare piastrine.
8.2.192[illegible]	40	1.400	1.4	3.600	0.23	10	+		Pol. Neutr. 62 %; Monoc. 12; Linfociti 22.
26.2.1926	35	1.400	1.25	2.800	0.20	3	+	6.5	
I trasfusione: cmc. 300 sangue contenente in tutto gr. [illegible]50 di Hb. (16.1 %)									
27.2.1926	35	1.430	1.25	3.000	0.47	[illegible]2	++	15.3	Anisocitosi più spiccata. Megalociti. Rarissime piastrine. Non forme nucleate.
3.3.1926	32	1.155	1.4	2.000	0.26	9		9.2	Neutrof. 62 %; Monoc. 7; Linf. 27.
8.3.1926	35	1.550	1.1	2.200					Reaz. gran. filamentosa +.
10.3.1926	SPLENECTOMIA								
11.[illegible].1926	27	1.400	1	15.600		++	++		Numerosi glob. rossi nucleati, in gran parte megaloblasti ortopolicromatici, gli altri normoblasti: nucleo in picnosi, carioressi, corpi di Polly. Buon numero di piastrine. Polin. Neutrof. 86 %; Monoc. 12; Linfoc. 1.
II trasfusione cmc. 250									
12.3.1926	32	1.500	1.1	18.600		++	++		Numerosissimi normoblasti. Reaz. gran.-filam. ++. Neutrof. 92 %; Monoc. 6; Linfoc. 1.
13.3.1926	33	1.500	1.1	41.200					Numerosi normoblasti. Rarissimi megaloblasti. Qualche mielocito. Neutr. 94 %; Monoc. 4; Linfoc. 2.
20.3.192[illegible]	40	2.000	1	2[illegible].000	0.05	traccia		1.4	Normoblasti. Numerose piastrine. Neutrof. 90 %; Monoc. 4; Linfoc. 5. Reaz. gran.-filam. ++.
3.4.1926	53	2.250	1.1	10.000			+—		Normoblasti. Neutrof. 82 %; Monoc. 6; Linfoc. 9.
29.4.1926	65	3.070	1.05	12.000	0.08			1.6	Normoblasti. Emazie con granuli basofili. Piastrine molto numerose. Neutrof. 62 %; Monoc. 8; Linf. 30.
26.5.1926	75	3.300	1.1	13.600					Normoblasti. Neutrof. 50 %; Monoc. 8; Linf. 41.
5.9.1926	78	4.000	1	10.400			traccia		Normoblasti. Molti microciti. Ortocromasia. Neutrof. 77 %; Monoc. 4; Linf. 16.
10.10.1926	78	[illegible].500	1.1	11.400					Idem.
4.11.1926	76	3.200	1.2	11.000		traccia			Idem. Micro-normociti. Non megalociti. Neutrof. 70 %; Monoc. 7; Linf. 20.
20.12.1926	88	3.700	1.1	8.800					Emazie normali per forma e colore, in maggioranza di diametro grande ma senza raggiungere il volume dei megalociti. Ortocromasia. Corpi di Jolly; rari normoblasti.
23.1.1927	85	3.600	1.1	11.500					
21.3.1927	90	4.000	1.1	9.600					



GRAFICA 1. — Curve d'eliminazione del bilinogeno prima e dopo la splenectomia.

GRAFICA 2. — Variazioni dello stato del sangue prima e dopo la splenectomia.

Siero: Colore giallo-oro. Aspetto limpido. Birilubina + + (diazoreazione indiretta secondo V. d. Bergh.: la reazione diretta è negativa).

Reazione di Wassermann negativa.

Resistenza globulare: con il sangue in toto e con il sangue deplasmatizzato: Emolisi iniz. 0,46. Emol. totale 0,36.

La coagulazione del sangue in vitro è normale. Prova del laccio negativa (non si provoca la comparsa di petecchie sull'avambraccio con la pressione a monte per mezzo di un bracciale pneumatico).

Esame radiologico: gabbia toracica svasata alle basi. Apparato respiratorio normale, escursioni diaframmatiche ampie. Cuore ingrossato in toto, con contorni sfumati a tratti sul bordo sinistro. Peduncolo vasale normale.

Nulla di notevole all'apparato digerente, all'infuori dello spostamento di posizione e di asse dello stomaco per effetto del forte aumento di volume dei visceri ipocondriaci: probabili aderenze gastro-epatiche. La progressione del chimo è regolare fino al crasso distale.

Il sondaggio gastrico non è riuscito completo per l'intolleranza del malato: il primo liquido estratto reagiva acido con la cartina al Rosso Congo.

Questo in breve il quadro obbiettivo offerto dal paziente nei primi giorni della degenza in Clinica. Richiamata l'attenzione sui fatti a carico del sangue e degli organi emopoietici, da allora è stato compiuto lo studio sistematico sia del reperto ematologico sia delle manifestazioni di emolisi morbosa. I dati quantitativi e qualitativi per il sangue sono riuniti nella tabella qui unita, cui rimanderò per brevità nel procedere della discussione. Il processo d'emolisi è stato seguito mercè la determinazione quantitativa del Bilinogeno negli escreti, compiuta in momenti diversi durante il decorso della malattia: dato l'interesse particolare offerto da questo studio per l'interpretazione del processo emopatico e degli episodi clinici sopravvenuti, le ricerche sono state seguite non solo con il metodo spettroscopico (Riva-Zoja), del resto già sufficiente per un criterio approssimativo, ma anche con il metodo recente del Terven (vedi GREPPI, in *Folia Clinica Chimica et Microscopica*, 1926) che permette la determinazione in peso del Bilinogeno eliminato con le orine e sopratutto con le feci. I valori sono riuniti nella grafica, che rappresenta così la curva dell'emolisi durante il decorso della malattia.

Riassumendo: un'anemia che dura da quasi tre anni, con un frequente alternarsi di fasi di peggioramento e di remissione, le prime associate a disturbi intestinali e dolori all'addome. Un tumore di milza precoce e costante, con un fegato pure ingrossato ma più moderatamente. Anemia ipocromica semplice all'esordio della malattia: attualmente invece tendenza all'ipercromia con macrocitosi. Segni di emolisi esagerata: bilirubinemia notevole, urobilinuria, bilinia intestinale molto intensa.

Senza indugiare in una discussione oziosa di diagnosi differenziale, preferisco riferire le modificazioni intervenute nel quadro morboso durante il periodo del primo mese di degenza in Clinica. Modificazioni che interessano il decorso clinico e lo stato del sangue dei suoi due momenti formativo e distruttivo, e che hanno giovato a chiarire la patogenesi della malattia.

Nei primi giorni nessun fatto notevole all'infuori dell'astenia e dell'anemia che si rendeva sempre più manifesta: alvo regolare. In febbraio (8-12) ecco comparire d'improvviso — essendo il paziente a regime ordinato — un episodio del tutto simile a quelli già descritti e cioè diarrea con dolori all'addome, febbre intorno a 38°, malessere e inquietudine, aspetto generale compromesso con accentuazione del colorito pallido-giallastro. Nel medesimo tempo s'affermava un ulteriore ingrossamento della milza, tale da raggiungere un diametro longitudinale di cm. 23. I dolori all'addome seguirono chiaramente il tragitto del colon ascendente fino all'altezza del bordo del fegato. Feci liquide, giallo-scuro, prive di sangue e di leucociti, contenenti residui alimentari.

Nel sangue (vedi la tavola) una caduta rapida e sensibile del pigmento, dei globuli rossi ed anche dei globuli bianchi. L'Hb. si riduce a 35 %, le emazie a meno di un milione e mezzo, i leucociti a circa 3000. Perciò persiste il val. glob. alto (1,4). Nello striscio si osserva più spiccata la anisocitosi, i macrociti sono di volume notevole però sempre normali per tinta (megalociti ortocromatici?); mancano ancora forme nucleate; rare piastrine, grosse ed isolate; tra i globuli bianchi la proporzione dei polinucleari neutrofili rimane un po' bassa (62 %).

In quanto al procedere dell'emolisi è interessante osservare che alla fase di anemizzazione, occorsa nei primi dieci giorni, corrisponde un momento distruttivo molto forte, a giudicare dai valori assai alti di bilinogeno emesso con le feci. Naturalmente la determinazione quantitativa del bilinogeno, compiuta sui materiali escreti in due-quattro giorni e ad intervalli diversi fra loro, offre dati incostanti, tenuto conto anche della funzione intestinale che di per sè influisce sul ritmo dell'eliminazione del pigmento (Brugsch-Retzlaff; Greppi). Ma qui i valori sono sempre portati verso gradi elevati, e riuniti in curva danno l'esempio tipico di un processo di emolisi esagerata in senso assoluto e relativo. Nei primi 15 giorni di degenza la quantità media di bilinogeno può essere fissata grossolanamente a circa 350 milligrammi: il triplo cioè delle cifre normali, calcolate secondo gli studi più recenti intorno a 120 mmgr. per giorno (Greppi). Ma l'eccesso si dimostra ancor più notevole quando si tenga a mente che la provvista di emoglobina nel paziente era inferiore alla metà della proporzione normale (Hb. 50-40 % Sahli). È come dire che la distruzione dei globuli e del pigmento sanguigno, già elevata per un individuo sano, deve considerarsi assai più intensa nel caso del soggetto fortemente anemizzato. Questo rapporto può essere espresso nella forma più obbiettiva e relativamente esatta del cosidetto *Indice emolitico,* che risulta dal confronto fra i valori medii fisiologici ed i valori individuali della quantità di emoglobina, quantità di Bilinogeno, peso del corpo: pari ad uno per definizione allo stato normale, diventa più alto ogni qualvolta il processo di emolisi supera i limiti proporzionati alle condizioni individuali.

Rimando al mio recente lavoro sul Ricambio Emoglobinico (*Arch. Pat. e Clin. Med.,* 1926) per i particolari relativi all'argomento e la discussione dei criteri che giustificano questo Indice per la sua semplicità ed utilità clinica. Nel nostro caso, prendendo le cifre medie, troviamo un indice emolitico pari a 11,5.

Il decorso clinico, aggiunto ai precedenti ed al quadro obbiettivo, giova a facilitare il quesito diagnostico riducendo in limiti più ristretti le possibilità morbose che altrimenti si presentavano alla discussione.

È evidente che per la diagnosi, e fino dai primordi della malattia, tre elementi predominavano: l'anemia, la splenomegalia, i disturbi intestinali.

La diarrea in un soggetto pallido e deperito, associata all'ingrossamento della milza e del fegato ed al catarro bronchiale, richiamò ai sanitari che ebbero in cura il caso nel 1923 il sospetto di un'affezione di natura tubercolare, sebbene mancassero la febbre e qualunque prova ausiliaria: l'anemia alquanto marcata, però a tipo semplice, non appariva allora più che un fatto secondario. Più difficile invece doveva riuscire l'interpretazione della splenome-

galia: un tumore di milza di quell'entità non è solito a riscontrarsi in affezioni specifiche, nemmeno per fatti di periviscerite plastica che d'altronde offrono un altro corteo obbiettivo loro proprio.

In un secondo tempo si diede importanza predominante alla splenomegalia, persistendo l'anemia e quando i disturbi intestinali davano a vedere un carattere episodico, fugace, non conciliabile certo con la prima ipotesi di un'enterite specifica. È probabile che ancora l'anno passato il reperto ematico conservasse i caratteri dell'anemia semplice: così, fino a un certo punto, si può capire come il giudizio diagnostico si sia orientato verso il morbo del Banti, se non altro come tentativo di classificazione nosologica davanti ad un caso di grosso tumore cronico di milza, di natura ignota, con anemia secondaria.

In verità una simile diagnosi doveva anche allora lasciare i più forti dubbi. È noto come sia difficile il riconoscimento clinico del morbo del Banti nei primi stadi, quando il decorso della malattia non abbia rivelato ancora la lenta successione dal quadro sintomatico della Anemia splenica fino alla comparsa dei segni a carico del fegato: la diagnosi non ha base sicura se non sul tipico reperto istologico della fibroadenia della milza, e si sa quanto spesso l'esame anatomico non confermi il giudizio clinico mostrando processi di natura diversa. Qui però v'erano già argomenti clinici contrari: l'inizio quasi brusco della malattia, con anemia notevole e diarrea, il ripetersi episodico, a ricaduta, di questi disturbi, l'ingrossamento del fegato ben differente dai caratteri della epatite interstiziale precirrotica, sono fatti che mal si conciliano con la diagnosi del morbo del Banti. Se poi lo studio del caso avesse dimostrato anche l'anno prima dell'ingresso in Clinica il carattere spiccatamente emolitico dell'anemia — ed è verosimile che la natura della malattia fosse già tale come in seguito è stata riconosciuta — allora il giudizio dei medici si sarebbe del tutto allontanato da questa ipotesi: per quanto oscura la patogenesi dell'anemia splenica Bantiana, pure si conviene in generale, ancora sulla prima opinione dell'autore, che manchi in essa ogni indizio di iperemolisi sia clinico sia anatomico, allo stesso modo come l'assenza di qualunque segno di reazione atipica per parte del midollo osseo sta pure tra le condizioni caratteristiche del morbo di Banti.

La nostra attenzione in Clinica è stata sopratutto richiamata dall'anemia, che appariva evidentemente come la risultante di un grave e profondo disturbo del sistema emopoietico nelle sue funzioni formativa e distruttiva. La fortuna ci ha permesso di assistere nel volgere di pochi giorni ad un rapido peggioramento dello stato del sangue, che è venuto a dimostrare in maniera più chiara l'importanza dell'anemia fra i sintomi della malattia. In quel periodo abbiamo potuto riconoscere i segni di una emolisi esagerata di alto grado, tale da apparire come un fattore prevalente, se non unico, nella genesi del processo emopatico.

Un ritmo di distruzione del sangue come nel caso qui studiato non è facile a trovarsi all'infuori di alcune malattie del sistema emopoietico che sono per l'appunto caratterizzate dall'associazione di una emolisi e di una anomalia da parte del midollo, quali per eccellenza l'Ittero emolitico e l'anemia Perniciosa: le emolisi prodotte da cause tossiche, infettive, febbrili, quelle cioè che intervengono nella patogenesi delle comuni anemie secondarie, non rag-

giungono mai gradi così alti, almeno per quanto è dato riconoscere dai criteri clinici. Occorre un turbamento profondo, il più delle volte oscuro nella sua origine epperò « primitivo », delle proprietà del sistema emopoietico, per cui da una parte si formano globuli privi della loro normale capacità e durata di vita, dall'altra si esagera l'attività del processo emolitico che si svolge nell'organismo con il concorso più o meno palese ed essenziale della milza ed in genere del Reticolo-Endotelio. Questi due momenti si associano quasi sempre nelle emopatie emolitiche, ed a seconda delle malattie prevale più la deficienza vitale intrinseca dei globuli (Anemia perniciosa), o l'azione dei tessuti interessati alla emolisi. (Ittero emolitico).

Se dunque, com'è il caso del nostro paziente, ad una anemia grave di tipo emolitico si accompagna il rilievo di un notevole tumore di milza, non riferibile a cause pregresse particolari e di per sè inattive (per es. (1) malaria), sorge legittimo il pensiero che un rapporto patogenetico leghi fra loro i due fatti: *anemia emolitica splenomegalica.* Tutta la storia della malattia dimostra la stretta relazione tra il contegno della milza e lo stato del sangue, ed è probabile che alla milza si debba appunto attribuire — per quanto sappiamo sulle sue proprietà emodistruttive, spesso esaltate per condizioni di sovrattività che offrono come indizio clinico l'ingrossamento dell'organo — un'importanza notevolissima come strumento provocatore dell'emolisi morbosa. Nella patogenesi della malattia — e senza toccare per ora il significato clinico speciale che questa dizione ha assunto per iniziativa del Banti, — possiamo dunque sospettare l'intervento di una splenomegalia emolitica.

Ma il quesito delle cause dell'anemia non può finire qui: il quadro ematologico qualitativo rivela il carattere atipico, profondamente morboso, della emopoiesi, di cui sono spia il valore globulare elevato e la macrocitosi. Ora questo reperto esula di per sè dal campo puro e solo di un'anemia secondaria ad un processo di emolisi che colpisca i globuli rossi circolanti indipendentemente dalla loro nascita nel midollo. Nelle emolisi di origine splenica l'anemia è sempre di tipo semplice, ipocromico, ed il midollo sarà ora più ora meno in grado di compensare la continua distruzione dei globuli senza tuttavia deviare dal tipo normale d'emopoiesi. È quanto si osserva nell'Ittero emolitico primitivo, in cui il reperto ematico non presenta mai segni di alterata funzione midollare da attribuirsi alla causa spleno-emolitica: la microcitosi ortocromatica e la tipica fragilità globulare sono bensì inidizi di una anomalia del midollo, ma d'origine costituzionale ed indipendenti dall'attività della milza, tanto è vero che molto spesso permangono o ritornano dopo la splenectomia e la conseguente attenzione dell'emolisi. E nei casi ancora riuniti sotto il titolo di Splenomegalia emolitica, le note dell'anemia — come già si è accennato — sono di carattere comune semplice, distinte dal Banti in forma emopoietica ed anemopoietica a seconda della diversa capacità rigenerativa del midollo.

Qui invece troviamo l'ipercromia e la macrocitosi, i due segni morfologici più costanti e caratteristici dell'Anemia a tipo pernicioso: questo basta a dare al caso una fisionomia differente da quella di una tipica forma spleno-emo-

(1) Al trauma sopportato 10 anni prima non possiamo riconoscere alcuna importanza per la genesi della splenopatia: forse hanno qualche rapporto con esso i segni di pericardite adesiva.

litica. Mancano, è vero, molti dei segni che concorrono a formare il quadro ematologico completo dell'Anemia perniciosa: nessuna forma nucleata della serie rossa, policromatofilia modesta, e solo un accenno (in primo tempo) alla tipica leucopenia con linfocitosi relativa. Ma la diminuzione dei globuli bianchi si è rapidamente accentuata durante la fase di peggioramento; e la triade: valore globulare superiore all'unità, macrociti, leucopenia, associata ai segni di una grave emolisi è più che sufficiente per conferire un carattere pernicioso, « metaplastico » al caso di emopatia, almeno come criterio di definizione ematologica razionale.

Riassumendo: lo studio della malattia, come si è presentata durante i primi tempi della degenza in Clinica, dimostra l'esistenza di una grave anemia emolitica splenomegalica perniciosiforme.

Definita la condizione morbosa a carico del sangue e degli organi emopoietici, resta adesso da valutare il significato ed il rapporto con gli altri sintomi della malattia per arrivare ad un giudizio clinico d'insieme.

Che si tratti di una emopatia primitiva, criptogenetica, facente quadro a sè senza rapporto di dipendenza con altri fattori morbosi riconoscibili, dimostrano chiaramente sia le note dell'anemia a tipo pernicioso e della splenomegalia emolitica, sia l'assenza di qualunque precedente etiologico importante: malaria, lue, affezioni del tubo digerente a tipo stenosante, di quelle cioè che — com'è provato da casi anche recenti e molto interessanti — possono provocare la comparsa di un'anemia ipercromica (Faber, Wiechmann, Haden, Russel). Il decorso caratteristico a poussées, in cui tutta la sintomatologia segue fedelmente le variarizioni di grado dello stato anemico, è un argomento favorevole per la diagnosi di emopatia del gruppo pernicioso-emolitico, poichè è in questo gruppo che l'alterno procedere di remissioni e di ricadute o crisi dà molto spesso una fisionomia tutta particolare al processo. E la diarrea, pure a crisi ripetute, compare sovente nel quadro sintomatico di queste malattie, come già abbiamo detto; cosicchè può coadiuvare allo stesso indirizzo diagnostico, quando manchi un rapporto con altre cause locali o generali. Nel nostro caso si può escludere facilmente, sulla guida del decorso e dei rilievi biologici e radioscopici, l'intervento di affezioni organiche a carico dell'apparato gastro-intestinale, e di altri momenti morbosi capaci di provocare disturbi diarroici di tipo così speciale.

La fisionomia clinica della malattia è dunque quella di una *Emopatia splenomegalico-emolitica con anemia ipercromica, di origine oscura, a decorso lento ed oscillante.*

Eccoci riportati a quanto è stato detto prima intorno a queste sindromi di carattere misto, che offrono insieme gli aspetti della Splenomegalia emolitica tipo Banti e della Anemia perniciosa splenomegalica tipo Strümpell-Bignami. Cerchiamo di riconoscere quanto v'è più dell'uno o dell'altro fattore, per definire meglio il caso anche nel confronto con gli altri consimili apparsi nella letteratura. Il metodo ripete fedelmente l'atteggiamento seguito in pratica a proposito del soggetto, e mostra i criteri che hanno condotto all'intervento operatorio.

Non risulta nessun segno di anomalie congenite nè di precedenti ereditari interessanti lo stato del sangue. I fratelli appariscono molto robusti, d'aspetto sanguigno pletorico: uno di essi, prestatosi per le trasfusioni, ha presentato un reperto ematologico affatto normale. L'inizio della malattia è occorso a

35 anni, in modo quasi brusco e senza che precedesse alcun disturbo ricollegabile ai fatti manifestatisi. Tutto parla per una forma acquisita, in piena età adulta. Fra i caratteri ematologici, notiamo qui come manchi ogni accenno di fragilità globulare: la resistenza in mezzo ipotonico è nei limiti normali. Per questi argomenti si può escludere senza difficoltà l'Ittero emolitico propriamente detto, anche nella sua non rara varietà anemico-splenomegalica (Ceconi, Micheli) in cui l'itterizia può mancare o dare minimi segni.

Con pari sicurezza viene messa a parte l'idea di una Anemia perniciosa comune, non tanto per il carattere solo parziale delle manifestazioni ematologiche qualitative — perchè molto spesso anche nel morbo del Biermer il reperto si limita all'ipercromia e megalocitosi — quanto piuttosto per la presenza stessa della splenomegalia. Notiamo qui un particolare ben documentato e molto interessante: all'esordio della malattia l'esame del sangue dava a vedere un'anemia già marcata ma di tipo clorotico semplice (Val. glob. 0,73). È un altro elemento estraneo alla fisionomia propria dell'Anemia perniciosa, che anche nei primissimi stadi — come è dimostrato in alcuni casi (Naegeli) — rivela già i segni della trasformazione megaloblastica del midollo osseo.

Il quadro clinico aderisce invece alla varietà splenomegalica dell'Anemia perniciosa, sopratutto per la classica descrizione che ne ha dato il Bignami e che il Pende in seguito ha cercato di definire anche più esattamente nei suoi limiti. Lungo decorso a ricadute, splenomegalia precoce, diarrea intermittente; anemia a tipo clorotico all'inizio, che acquista poi caratteri perniciosiformi più marcati nelle fasi di peggioramento: tutta la sintomatologia del resto si accentua durante le poussées per ridursi di molto nei periodi di sosta. Un'ultima ricaduta, in generale dopo 3-4 anni dall'esordio, conduce a morte il paziente.

Se però si seguono i criteri del Pende, bisogna riconoscere una netta divergenza fra il nostro caso, in cui esistono tutti i segni di un'emolisi esagerata, e la sindrome dell'Anemia perniciosa splenomegalica dove — anche in piena crisi di anemizzazione — non si nota « mai subittero, non bilirubinemia, non urobilinuria ». E questo sarebbe in accordo con il quadro istologico descritto dal Bignami, che consiste principalmente in un tumore cronico fibroso della milza, senza note di eritrofagia.

È vero che in altri casi di Anemia perniciosa splenomegalica, quelli che più strettamente si ricollegano al tipo classico dello Strümpell (Müller, Zypkin, Pende), sono manifesti i fatti d'emolisi come è proprio del morbo del Biermer stesso: però mancano allora gli altri sintomi, quelli fra i più salienti del quadro clinico del nostro paziente, come la diarrea intermittente, la splenomegalia assai precoce se non primitiva, l'anemia clorotica del primo stadio, mentre invece sono più complete e costanti le manifestazioni emotologiche della Perniciosa.

Nel complesso, all'infuori dei segni di emolisi esagerata, dobbiamo riconoscere una notevole affinità clinica fra il nostro caso e la sindrome di Perniciosa splenomegalica, secondo il tipo descritto da Bignami e Pende.

Qui giova fare un confronto con la descrizione di casi simili, per conoscere il giudizio dato dagli autori. Nella letteratura più antica compaiono numerose queste forme intermedie o miste, con caratteri spleno-emolitici e perniciosi, la cui diagnosi rimaneva incerta o lasciava dubitare: però i criteri

di studio sono per lo più insufficienti. La varietà d'aspetto dei reperti anatomici non contribuisce certo a far luce, sopratutto per ciò che riguarda il processo a carico della milza. Oggi invece gli interventi operativi, con i loro effetti talora assai spiccati e duraturi, e permettendo esami istologici di milze in piena attività morbosa, ci offrono elementi di notevole valore per giudicare l'importanza del fattore splenico e quindi la maggiore o minore affinità del singolo caso al quadro dell'Anemia perniciosa o a quello della Splenomegalia emolitica. Inoltre i criteri d'esame e di ricerca sono, nella casistica recente, relativamente più omogenei. Ad alcuni esempi dei più notevoli abbiamo già brevemente accennato: ora li riprendiamo a scopo di parallelo clinico.

1) Un caso molto chiaro e persuasivo di forma mista è quello studiato dall'Antonelli:

Contadina quarantenne. Da 4 mesi anemia improvvisa e rapida, ittero fugace acolurico. Presenta all'esame il quadro clinico tipico della Perniciosa grave, in più splenomegalia di alto grado ed anche ingrossamento del fegato. Nel sangue: forte ipoglobulia con val. glob. spesso superiore all'unità, leucopenia marcata; spiccatissima anisocitosi con abbondanti microciti e macrociti, normoblasti e megaloblasti. Però altri due reperti importanti erano: la straordinaria quantità di emazie con sostanza granulo-filamentosa, ed un certo grado di fragilità globulare sopratutto a carico della resistenza massima e minima. Nonostante le condizioni gravissime si procede alla splenectomia: pronto arresto della malattia, con graduale ricupero dello stato normale nei sei mesi successivi: scomparsa completa dei segni di perniciosa. Perdura tuttavia la diminuita resistenza globulare.

Dunque: un processo di anemia emolitica a tipo pernicioso, per quanto diverso dal quadro nosografico vero e proprio del morbo del Biermier. Ma la presenza delle altre anomalie sanguigne di significato tutt'affatto speciale ed estraneo alla perniciosa, ha guidato l'autore alla diagnosi di «Ittero emolitico acquisito con anemia a tipo pernicioso»: e questo giudizio ha servito ad incoraggiare l'intervento chirurgico, prevalendo sull'elemento sfavorevole rappresentato dal quadro ematico.

L'esito dell'operazione conferma la stretta parentela con l'Ittero emolitico primitivo: esito felice ed ottimo, non compromesso dal perdurare della fragilità globulare che suole appunto verificarsi spesso anche nei casi tipici.

È un esempio dimostrativo per la possibile associazione dei segni di perniciosa e di splenoemolisi, in cui tuttavia esistono argomenti che fanno propendere senza esitazione verso il concetto dell'Ittero emolitico: resta il quesito interessantissimo circa il valore e la patogenesi della sindrome sanguigna atipica, ed il fatto sorprendente che questa «sindrome perniciosa (splenomegalica) può risentire i benefici effetti della splenectomia fino alla quasi perfetta guarigione».

Il nostro caso non offre punti d'appoggio così chiari: si può dire che vi si trova meno della Perniciosa (ipercromia e macrocitosi, nessun altro sintomo) e meno anche dell'Ittero emolitico, poichè manca qui ogni accenno di diminuita resistenza e non risulta alcun episodio d'itterizia. Entrambi i fattori sono qui ridotti a manifestazioni di fondo, parziali, senza quei caratteri biologici che possono avere valore decisivo per la diagnosi.

2) Un complesso sintomatico molto affine è riferito da J. Maas: Donna di 47 anni, senza precedenti. Da 5 anni manifestazioni intermittenti di ittero lieve acolurico, anemia a tipo ipercromico con anisocitosi e talora eritroblasti, leucopenia con linfocitosi relativa, resistenza globulare normale, urobilinuria, achilia gastrica; splenomegalia, parestesie. Decorso interrotto da lunghe remissioni, con aspetto generale di relativa benignità: cura con trasfusioni di sangue. La diagnosi primitiva, guidata sul reperto sanguigno ed il quadro clinico, s'era orientata per l'Anemia perniciosa splenomegalica; ma l'andamento della malattia, dopo oltre 5 anni dall'inizio, ha favorito il concetto di Ittero emolitico acquisito, atipico. Noi diremmo meglio: Splenomegalia emolitica nel senso del Banti, data l'assenza della fragilità globulare.

Mancano elementi per un giudizio più chiaro, manca la splenectomia con

lungo decorso benigno, con il ristoro notevole della crasi sanguigna dimostrato dagli ultimi anni, sta più per la diagnosi d'Ittero emolitico.

3) Uno dei casi più recenti fra quelli riferiti dal Pende offre in comune con il nostro quasi tutti gli aspetti clinici: diarrea, spleno-epatomegalia, decorso a ricadute, anemia grave ipercromica con leucopenia. Però apparivano altri elementi che facevano risaltare il carattere pernicioso dell'emopatia: l'achilia, i periodi febbrili, la presenza dei megaloblasti, la pachidermia degli eritrociti; mentre la puntura della milza ha dimostrato uno stato di metaplasia mieloide dell'organo, di tipo pernicioso corrispondente al quadro sanguigno generale.

La diagnosi di Anemia perniciosa splenomegalica è qui relativamente semplice e legittima, ma resta sempre l'incerto quesito circa la parentela tra questo processo e la Splenomegalia emolitica. L'autore riconosce la strana somiglianza tra la forma definita dal Banti, almeno nel periodo non itterico, ed il tipo Bignami dell'anemia grave splenomegalica; e si domanda « se la splenomegalia emolitica del Banti, che per un lungo periodo iniziale può decorrere senza ittero, e con splenomegalia precoce ed una anemia grave di tipo ipocromico arigenerativo, non possa considerarsi come un anello di congiunzione od una forma di transizione tra le anemie gravi splenomegaliche e gli itteri emolitici: il fattore patogenetico dell'ittero emolitico acquisito verrebbe ad aggiungersi e combinarsi al fattore patogenetico dell'anemia grave splenomegalica, determinando così un quadro anatomo-clinico sui generis, che partecipa dell'una e dell'altra forma morbosa ».

4) Fra gli esempi di Splenomegalia emolitica da lui osservati, l'Eppinger descrive a sua volta una forma mista molto interessante:

Donna di 33 anni, senza precedenti; 7 anni prima, comparsa di un tumore notevole di milza, astenia, periodi di diarrea con anemizzazione grave, talora lieve subittero, ingrossamento del fegato. Decorso a fasi alterne di remissione e di ricadute. Quadro ematologico di tipo pernicioso: val. glob. sup. all'unità, megaloblasti e megalociti, piastrinopenia e tendenza alla leucopenia. Resistenza globulare normale; bilirubinemia e forte *bilinia* (gr. 0,40-0,90 di bilinogeno nelle feci). Operata di splenectomia dopo tre anni dall'inizio (milza gr. 1700), si è ristabilita rapidamente in condizioni di salute buone e costanti: sangue di tipo normale dopo una netta « crisi » eritroblastica e piastrinica successiva alla asportazione della milza; bilinia intestinale ridotta nei limiti fisiologici (gr. 0,13 in media per giorno). Insomma scomparsa completa dei segni di emolisi e di metaplasia midollare, confermata ancora a distanza di più che 4 anni dall'intervento.

È sopratutto questo esito felice della splenectomia che allontana, a giudizio dell'autore, l'idea di una forma atipica di Perniciosa: nel morbo del Biermer il miglioramento può durare al massimo tre anni, per poi cedere alla ripresa definitiva del processo morboso. Resta il concetto di un Ittero emolitico perniciosiforme senza fragilità globulare; ed anche qui si potrebbe dire: Splenomegalia emolitica con reperto ematico pernicioso. Una forma mista come sintomatologia, in cui però il venir meno del fattore spleno-emolitico ha provocato la scomparsa dell'alterazione sanguigna: anche qui come nel caso descritto dall'Antonelli.

Ecco dunque una serie di casi clinici più o meno somiglianti al nostro, in cui l'indirizzo diagnostico e terapeutico si è basato essenzialmente sulla diversa importanza che mostrava di avere in ciascuno il momento morboso splenoemolitico, rispetto all'altro fattore: l'anemia perniciosiforme.

Nel nostro paziente noi abbiamo trovato un quadro sintomatico aderente al tipo dell'Anemia perniciosa splenomegalica com'è descritto da Bignami-Pende, aggravato però da una condizione attiva di emolisi. Dall'insieme dei dati anamnestici, della sintomatologia e dei reperti biologici, sconosciute l'etiologia e le alterazioni anatomiche, era questo il giudizio clinico che si presentava come il più obbiettivo e realistico nel suo empirismo: ed è il concetto svolto dal prof. Zoja in una lezione sul caso.

(*Continua*).

II.

ISTITUTO DI NEUROPATOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA.
Direttore: Prof. LUIGI RONCORONI.

Contributo alla diagnosi delle meningiti croniche.

Dott. E. RIZZATTI.

È molto oscura la sindrome consecutiva alla irritazione cronica delle meningi: sia che il processo investa la grossa che le molli meningi cerebrali. Più conosciuta, per quanto assai polimorfa, la pachimeningite cronica; assai meno la leptomeningite. Di questa i trattatisti, anche più autorevoli, rifuggono di considerare i caratteri: eppure è lecito credere che in ogni alcoolista cronicizzato non manchi una partecipazione leptomeningea più o meno grave, dacchè spessissimo gli anatomo patologi descrivono dei reperti che si concretano in un ispessimento delle molli meningi localizzato alle convessità cerebrali, ma anche più diffuso, che può assumere delle proporzioni inusitate, pur rimanendo la leptomeningite silenziosa in vita (o con disturbi di poco peso) e confusa nello sfacelo mentale progressivo del bevitore, cui permette altresì, se esiste sola, un'attività più o meno intensa, almeno vegetativa.

Un Autore di indubbia fama, l'Oppenheim, dichiara che la leptomeningite cronica è da considerarsi come una malattia rara. Intorno ai suoi sintomi nulla si può dire di esatto perchè di solito costituisce un reperto necroscopico accidentale, oppure i fenomeni prodotti dalla malattia dell'encefalo predominano tanto nel quadro clinico che non è possibile differenziare i fenomeni che potrebbero dipendere dalla meningite cronica.

Frequentemente si associano gli ispessimenti della dura, della pia e dell'aracnoide, e allora il quadro è ancor meno chiaro.

È stata descritta, prima di tutto, una forma idiopatica. I sintomi sono tali da simulare un neoplasma intracranico, perchè anche nella leptomeningite cronica, havvi un aumento della pressione del liquor; poi entrambe le forme morbose portano certe volte a delle morti subitanee, com'è da lungo tempo noto per i tumori del cervello, e come è stato dimostrato da una importante monografia di Leoncini per le leptomeningiti croniche.

Klippel, nel trattato di Brouardel et Gilbert accenna a tre forme cliniche: 1) *Torpida*. Dopo breve periodo di disturbi acuti (eccitazioni) l'ammalato cade in una prostrazione profonda. La cefalea è gravissima: le facoltà mentali vanno a poco a poco estinguendosi. Il malato *è* inerte, ma reagisce agli stimoli dolorifici: stupore, anisocoria, polso irregolare. Nell'ultimo periodo possono insorgere dei fatti convulsivi. La durata è di parecchie settimane.

Mentale: con delirio; nelle meningiti a placche degli alcoolisti l'indebolimento mentale predomina: in un grado più alto si stabilisce un vero stato demenziale (simile alla pseudo-paralisi progressiva).

Circoscritta: con sintomi a focolaio, quando abbia raggiunto una certa gravità. Dipende spesso da forme tubercolari o sifilitiche.

Anatomicamente si rileva che la decorticazione si compie con grandissima facilità, e che resta intatta la sottostante sostanza cerebrale. L'aracnoide è opaca; ed anche la pia spesso dimostrasi ispessita in vario grado, ma i due fenomeni possono rimanere indipendenti (l'opacamento può esistere senza l'ispessimento della pia). Talvolta fu notato (Alzeimer, Insabato) una così grave diffusione di questi processi da pensare a un'eventualità di paralisi progressiva e la diagnosi diventa difficile quando si aggiunga la atrofia delle circonvoluzioni frontali, con edema meningeo e abnorme presenza il liquor.

In Clinica la complicanza più comune della meningite cronica è la partecipazione al processo della sostanza nervosa che reagisce elettivamente all'alcool: talvolta lesioni di eccezionale gravità si rinvengono a carico della corteccia sotto l'influsso della stessa causa che ha agito primitivamente sulle meningi.

Ma nessun segmento del tessuto nervoso, agli effetti di una intossicazione alcoolica, può rimanere indenne fino alla periferia, dove però le lesioni assumono un carattere di maggior benignità preferendo il sistema dei radiali o qualche altro distretto degli arti o anche tutti i nervi.

In rari casi questa sindrome polineuritica alcoolica fu preceduta da fatti meningei ed il Claude ne riporta un esempio cui si accompagnava il fenomeno della coagulazione massiva del liquor; ciò dimostrava al clinico francese il collegamento fra paralisi periferiche e alterazioni meningo midollari più o meno accentuate.

Dopo queste brevi premesse descriverò un caso, venuto alla mia osservazione nella Clinica neurologica, che non mi pare privo di interesse per le eccezionali manifestazioni motorie che presentava.

Anamnesi. — B. E., di anni 62, da San Lazzaro Parmense.

I genitori sono morti a tarda età non si sa bene di che; un fratello è malato di cuore. Non ha mai preso moglie.

È sempre stato fino dalla gioventù gran bevitore di alcoolici. Prestava i suoi servigi saltuariamente come macellatore, carrettiere, facchino, conducente di bestiame, anche a chi lo soddisfaceva soltanto pagandogli qualche poco di grappa o di vino nelle osterie del suburbio. Fu sempre un instabile; ognora vagabondo dormiva nelle stalle o nelle cantine o sotto i porticati: in mancanza di meglio anche a cielo scoperto. Non fu mai rissoso, nè donnaiolo: gliene mancava peraltro la physique du rôle, scaduto com'era di forze e di aspetto poco men che ributtante per la sudiceria che gli veniva accumulando la solitudine e la mancanza di cure.

Pare inoltre che nella famiglia del fratello non facciano difetto, specie tra i giovani figli, i temperamenti nervosi.

La bevanda preferita dal B. fu sempre la grappa.

Trovandosi un giorno dello scorso gennaio 1926 in una baracca a Ponte Dattaro, nelle vicinanze di Parma, ancora brillo per un'abbondante bevuta (da qualche giorno era febbricitante per un morso di un gatto al pollice destro con esito in suppurazione) venne colto da convulsioni, cadde in terra privo di sensi e fu portato dai presenti in una stalla sopra una bracciata di paglia dove rimase per tre giorni, oggetto di curiosità dei ragazzi e con le sole cure che gli venivano saltuariamente prodigate da qualche pietoso vicino. Dapprima parlava e fra l'altro espresse il rifiuto di essere portato all'ospe-

dale, adducendone la inutilità e forse credendo passeggero il malessere; poi si aggravò e non potè più articolar parola: teneva gli occhi sbarrati e guardava fisso i curiosi ed i visitatori. Questi che avevano creduto dapprima ad una sbornia più solenne del solito, si accorsero della gravità del caso e lo inviarono all'Ospedale Civile.

Esame obbiettivo. — Individuo di scadutissima nutrizione, con assenza totale di pannicolo adiposo, profondamente ipotrofico nei tessuti muscolari. La pelle ovunque si solleva in larghe pliche; è di colorito giallastro; le mucose sono di colorito cianotico: al collo, alle mani, al dorso affiorano dei processi suppurativi localizzati nello spessore del derma.

Sul dorso delle mani esistono traccie di dermite in esito cicatriziale; due tratti di pelle escarotica dopo qualche giorno di degenza si sono formati al calcagno per decubito. Sistema venoso superficiale normale; non marezzature al tronco; vene del collo non dilatate. Arterie periferiche (temporale, radiale) poco indurite. *Su tutto il quadro clinico di questo malato spicca un'ipertonia eccezionalmente diffusa a tutto il sistema muscolare.*

La mandibola è rinserrata in trisma che si accentua con i tentativi di mobilizzare l'articolazione temporo-mandibolare; il collo rigidissimo mantiene la testa in linea retta con il tronco e riesce vano ogni tentativo di piegamento in avanti o laterale, anche se si esplichi una forza notevole. Tronco rigido, a cui aderiscono fortemente gli arti superiori. Tentando di piegare le braccia esse oppongono una resistenza che non si aspetterebbe per il loro deficiente trofismo muscolare ed osseo. Abbandonati a sè sono scossi da un fine tremito e compiono dei convulsi movimenti di carfologia.

Gli arti inferiori sono mantenuti in contrattura di flessione permanente, ma si possono estendere passivamente provocando un vivissimo dolore che l'ammalato esprime con dei grugniti ed accentuando una mimica che ricorda perfettamente il sorriso sardonico dei tetanici. Assolutamente tesi anche i muscoli addominali e del tronco: la puntura lombare presenta forti difficoltà di esecuzione per l'impossibilità di flettere il tronco del malato.

Lasciato a sè resta completamente indifferente ad ogni cosa che lo circonda, non chiede cibo o bevanda neppure con gesti, non dimostra di comprendere quello che gli dice l'infermiere od il medico, apatico anche alla vista dei suoi parenti, con la fronte solcata da rughe che si accentuano nel solito sorriso. L'occhio è immobile, con le rime palpebrali ben divaricate a destra, mentre a sinistra la palpebra superiore scende ad un livello un po' basso ricoprendo la parte superiore della cornea un po' più del normale. Vi è uno spiccatissimo arco senile, le pupille reagiscono poco e la pupilla destra è un po' più dilatata della sinistra. Ordinatogli di seguire il dito con l'occhio non vi si presta. Lieve esoftalmo.

Cavo orale. — La lingua ha i bordi ricoperti di patina, la dentatura è incompleta ma normale per i 62 anni del paziente. Vi è una certa difficoltà a deglutire i cibi, per quanto si compia l'alimentazione con speciali recipienti all'uopo adatti. Non mastica.

Udito. — Per sentire quello che gli si dice, deve tuttavia percepire con grande difficoltà. Facendo qualche rumore in prossimità dell'orecchio si attira la sua attenzione. Orecchio esterno normale; non vi è traccia di alcun processo suppurativo dell'orecchio medio. *La sensibilità* è ottusa; specialmente la dolorifica. Si può pungere anche profondamente senza avere nessuna reazione di dolore. Viceversa la pressione del tendine di Achille accentua la espressione di sofferenza, come anche la pressione delle articolazioni o delle diafisi degli arti.

Riflessi. — I riflessi profondi non si mettono in evidenza affatto a cagione della diffusa ipertonia; i superficiali sono assenti; vi è appena un cenno del cremasterico. *Babinski spontaneo a sinistra.*

Comprimendo i punti d'uscita del trigemino, al disopra dell'osso malare e con la manovra di Brudzinscki si ha lieve piegamento dei ginocchi.

Compiendo la manovra di Lasègue dopo un certo grado di flessione della coscia sul bacino si nota una reazione dolorosissima del viso. Naturalmente il Kernig è accentuatissimo. Vi ha perdita di feci e di urine: forte stipsi.

Grandi sistemi organici. — Ictus cardiaco sulla mammillare, azione com-

plessiva del cuore, discreta; non soffi, rumori o tono anormali. Il primo è un po' cupo alla punta; non aritmie se non allo stato terminale. Il polso batte 72-76 colpi al minuto. Pressione 140. Non zucchero, nè cilindri, lievissime tracce di albumina. Nulla all'apparato respiratorio. Respiro 15-16.

La palpazione della milza e del fegato viene resa impossibile dallo stato di tensione dei retti addominali; alla percussione però sì l'uno che l'altro si dimostrano rimpiccioliti.

Prove biologiche. — La reazione di Wassermann riesce negativa sia nel sangue che nel liquor; la Nonne dà un lievissimo intorbidamento: forse perchè il liquor, che esce a non forte pressione, era commisto ad un po' di sangue entrambe le volte che fu eseguita la puntura, sangue di origine perirachidea, apparendo egli affetto da un leggero grado di emofilia.

L'esame dello striscio di sangue non mette però in evidenza dei reperti di notevole importanza; diminuita la emoglobina del Sahli; diminuiti i globuli rossi.

Le culture sanguigne diedero esito del tutto negativo; quelle del pus diedero i comuni germi. Il bacillo di Nicolaier appositamente ricercato fu negativo.

Di queste ricerche sono debitore al prof. Vercellana, aiuto dell'Istituto di Patologia Generale.

Decorso della malattia. — Lo stato di generale ipertonia si mantenne fino all'ultimo, fino all'agonia. Soltanto parve che negli ultimissimi giorni di vita la possibilità di pronunciare qualche sia pur tenue espressione che lo ricollegasse all'ambiente esterno si fosse ristabilita. Chiestogli insistentemente come stava ed aspettata lungamente la risposta soffiò un tenuissimo « bene »; se voleva tornare a casa, accennò di sì; mentre un infermiere accennava alla sua capacità di bere un litro di grappa egli scosse il capo negativamente. Queste furono le uniche manifestazioni esterne della sua vita interiore che furono sorprese durante tutta la sua degenza; perchè del resto o permaneva indifferente a tutte le più pressanti domande, come insonnolito, o stirava il solito sorriso stereotipato inespressivo e stolidamente sardonico.

All'ultimo si formarono dei focolai broncopolmonitici di origine ipostatica, comparve una modicissima elevazione febbrile (la generale ipertonia tendeva a diminuire) ed infine il malato entrò in agonia ed avvenne l'exitus. Il polso da regolare che fu sempre, era diventato frequente ed aritmico.

Esame necroscopico. — Cadavere denutrito, con scheletro regolare; rigidità completa (dopo 36 h.).

Testa. — Teca piuttosto sottile con impronte di granulazioni del Pacchioni profonde e profondi i solchi dell'arteria meningea media.

Dura madre. — Dall'esame esterno, non dura nè floscia: si afferra bene una piega di essa con la pinza; ma è opacata e spessa. Nulla al seno falciforme. Sulla faccia interna del lato sinistro appare regolarmente lucente; *a destra invece rilevasi la neoformazione di una membrana di aspetto rugginoso,* che è staccata dalla faccia interna della dura madre per una vasta zona corrispondente alla volta, limitata medialmente dal seno falciforme superiore, posteriormente dalla falce cerebellare. Sulla base la dura madre e la membrana si confondono tra loro.

Le leptomeningi sono spiccatamente ispessite e formano una grossa cotenna di color biancastro nella regione fronto-parietale.

Vasi di Willis ateromasici con placche giallastre calcificate. La pia si svolge bene eccetto che alla base nella regione frontale. In questo punto nel lobo destro sulla 1ª e 2ª circonvoluzione e sulla piega di passaggio fra 1ª e 2ª esistono due piccoli focolai di rammollimento con lieve colorito giallastro alla periferia: in quello di mezzo vi è una calcificazione centrale. Anche a sinistra sulla base della regione frontale, sulla 2ª circonvoluzione olfattiva vi è un centro coi medesimi caratteri dei precedenti.

Lo speco vertebrale è integro ed il midollo è pure di aspetto normale, come pure i nuclei della base, i ventricoli laterali, il locus niger, cervelletto, ponte, bulbo. Sostanza nervosa piuttosto anemica.

Altri sistemi organici: *Polmoni:* piccoli centri di broncopolmonite; vasi normali, ghiandole nere. Bronchiectasie cilindriche. *Cuore:* sede e volume normale, adipe scarso, miocardio bruno, endocardio normale, così pure le valvole e le coronarie. Qualche placca ateromasica all'aorta, sull'arco.

Stomaco piccolo, così pure il pancreas, che però è sostenuto e di color rosso. Reni piuttosto piccoli; milza piccolissima con placche di perisplenite e polpa molliccia giallastra. Intestino pallido. Fegato ridotto di volume, parenchima bruno. Cisti e bile normali. Rene piuttosto piccolo; si scapsula bene; la superficie è granulosa, sostanza proporzionalmente ridotta in modo notevole. Colorito normale. Nulla ai calici e alle pelvi. Vescica normale. Le radiali presentano numerose e piccole placche ateromasiche.

Diagnosi necroscopica. — Pachimeningite emorragica destra. Leptomeningite cronica diffusa. Rammollimento corticale. Rene senile.

Esame microscopico. — Con le comuni colorazioni si trattano dei pezzi di cervello tolti al disotto dei maggiori ispessimenti leptomeningei. Lesioni grossolane non ne furono riscontrate neppure istologicamente; ad es. il piede della frontale seconda, confinante con il solco prerolandico, esaminato col metodo di Nissl, dava i seguenti reperti: dal punto di vista architettonico e patologico: strato molecolare di mediocre ampiezza, strato granulare esterno scarso; strato piramidale distinto in medio e profondo con grossi elementi, ma non giganti. Strato granulare interno mancante (campo agranulare); V e VI non chiaramente distinguibili fra loro. Separazione dalla sostanza bianca abbastanza netta. Numero degli elementi cellulari nervosi mediocre.

Dal punto di vista patologico notasi che la corteccia, cioè lo spessore totale della corteccia è alquanto diminuito rispetto alla norma sia al vertice che alle pareti. Mancanza di cellule satelliti intorno agli elementi nervosi. Non ipocolorabilità dei prolungamenti protoplasmatici. Nuclei, normali; sostanza bianca normale. Nel complesso dal punto di vista patologico si riconosce soltanto una certa atrofia. Vasi capillari per numero e per pareti normali senza infiltrazione perivasale; spazi linfatici intorno ai vasi leggermente dilatati. Solo in qualche punto delle sezioni sembra che i vasi siano aumentati. Assenza di fatti infiammatorii.

Esame delle meningi. — L'aracnoide e la pia madre sono ispessite per una neoformazione di fibrille collagene, che formano un intreccio aggrovigliato; ma nello strato più esterno si stipano ed assumono un decorso parallelo alla superficie. L'endotelio aracnoidale ha attivamente proliferato sulla superficie esterna e in certi punti ha costituito un duplice e triplice strato di elementi: in altri addirittura dei veri cosidetti nidi endoteliali. Gli elementi cellulari connettivali sono rappresentati da cellule piccole fibroblastiche ovali e da elementi fusiformi allungati.

I vasi che sono situati nella parte più prossima alla corteccia sono discretamente numerosi; le vene sono ripiene di sangue e così pure i capillari. Tutti poi presentano le pareti molto spesse, per un aumento delle fibre connettivali, accompagnate da un proporzionale aumento di nuclei. Complessivamente hanno un aspetto sclerotico: non fatti degenerativi, nè infiammatorii.

La dura madre è tappezzata sulla sua faccia interna dalla neomembrana di cui si è parlato nella descrizione necroscopica. Partendo dall'esterno e procedendo in profondità noi troviamo prima la dura con i suoi fasci di connettivo stipati e con i suoi nuclei fusati in quantità regolare.

Normali sono anche le lacune vasali contenute nel suo spessore. Procedendo in profondità la membrana elastica interna è regolare: al disotto però non si scorge lo strato capillare di Jores e si entra direttamente nel tessuto di nuova formazione. Questo risulta formato da fasci connettivali ora più ora meno stipati a disposizione longitudinale, ricchi di giovani elementi nucleati. Negli strati più profondi si notano dei vasi rivestiti di endotelio che sono forniti di una parete assai esile: si direbbero vasi neoformati e sono abbastanza ampi.

Sparso dovunque sotto la forma di cumuli od a strie, sta una notevole quantità di pigmento ematico emosiderinico, parte par inglobato in elementi a funzione fagocitaria.

In un punto solo tra neomembrana e dura si è potuto scorgere un centro infiammatorio a strie, formato da un accumulo di elementi linfocitoidi con qualche giovane elemento fibroblastico. Nei tessuti di nuova formazione non ho potuto constatare fibre elastiche.

Midollo spinale. — Lieve rarefazione perivasale dei vasi del setto mediano posteriore e rarefazione del tessuto nervoso perivasale. Abbondanti « corpora amidacea » nei cordoni posteriori. La pia sembra un po' più spessa che di norma per aumento delle fibre collagene.

***

L'inizio, il decorso e l'esito della malattia non fu certo dei più comuni: e dopo breve periodo di osservazione fu dovuto evidentemente abbandonare il sospetto di una forma tetanica perchè mancavano gli elementi estremi di questa malattia, anche come forma clinica rara.

Esisteva un ipertono imponente: ma esso solo non caratterizza il tetano. Questo sintomo è difatti comune a molte malattie che investono il sistema piramidale o extrapiramidale.

Per il sistema piramidale sono ben note le concezioni poco meno che recenti: è noto che le cellule delle corna anteriori tengono sotto la loro dipendenza il tono muscolare e che ogni qualvolta vi sia diretta irritazione tossica o tossinica di queste cellule comparirà un aumento del tono. Con un paragone seducente. P. Marie paragonava la cellula motrice a una macchina sotto pressione di cui il fascio piramidale costituisce il freno; soppresso il freno il centro si impereccita onde la ipertonia. (Diceva Charcot che il midollo è in uno stato di stricnismo permanente).

In pratica però, tolto i casi di avvelenamento stricnico e poche altre forme cliniche, quando esiste aumento del tono e questo non è extrapiramidale, si riscontrano sopratutto lesioni del fascio piramidale o meccaniche (ad es.: emorragie, magari tumori) o tossiche.

L'alcool colpisce in modo, direi quasi elettivo, la via piramidale ed è frequente all'esame neurologico degli alcoolisti cronici il riscontro di Babinski, del clono del piede, della esagerazione dei riflessi profondi (corrispondentemente all'attenuarsi dei riflessi superficiali od alla loro scomparsa): sintomi che nella loro associazione ed entità denotano la progredita intossicazione etilica.

Per il sistema extrapiramidale, in rapporto allo studio del tono muscolare, l'encefalite letargica con i suoi postumi ha messo in evidenza molte funzioni dei gangli della base: e specie del sistema striato.

Sono poi ben note le concezioni di Strumpell che riferisco brevemente. Egli tende ad unificare varie manifestazioni nella loro modalità genetica: più precisamente l'atetosi, la ipertonia e i movimenti involontari costituiscono in fondo un fenomeno unico.

Strumpell distingue due sistemi: miostatico e miodinamico. Il primo, come lo dice la parola stessa, serve alla statica del corpo, ed i suoi centri sono localizzati nello striato; altri centri subordinati sono il nucleo rosso, il nucleo ipotalamico ed il locus niger. Le vie di questo sistema decorrono nel teg-

mento e si continuano lungo tutta la colonna dei nuclei di origine dei nervi encefalici e spinali per mezzo del fascio rubro spinale di Monakoff, nonchè dalle numerose fibre grigie discendenti dal mesencefalo. Tutto il sistema sembra dominato da un centro corticale posto nel lobo frontale.

Il sistema miodinamico serve alla motilità volontaria ed è costituito dalla zona rolandica e dai fasci piramidali. Componente essenziale delle sindromi amiostatiche è l'aumento del tono muscolare: se questo è eguale nei muscoli agonisti e antagonisti si ha una speciale rigidità che va sotto il nome di extrapiramidale.

Se la ipertonia si esercita in modo da produrre delle variazioni di tono alternative nei muscoli agonisti ed antagonisti si ha uno speciale tremore statico da distinguersi da quello della sclerosi in placche. Se il cambiamento del tono è irregolare ed avviene ora questo, ora in quel gruppo muscolare si avrà l'atetosi.

Indubbiamente la regolazione del tono avviene anche per mezzo di altri sistemi, cervelletto ad es.: però nei casi comuni la eventualità da riguardarsi per prima è una lesione piramidale o dello striato.

Ma per entrare addentro nel nostro caso dobbiamo constatare che in vita sono mancati, all'infuori l'aumento del tono, altri sintomi a favore di lesioni dei centri sottocorticali: piuttosto sono intervenuti quelli che dimostravano una lesione della corticalità: le convulsioni (iniziali) ed il decadimento psichico.

E per questo e perchè mancavano segni di lesioni cerebellari e perchè non era neppure supponibile una malattia muscolare protopatica con aumento del tono, riteniamo che l'ispessimento pio aracnoidale abbia tenuto il primo posto nel provocare la sindrome ipertonica, determinando una compressione molto vasta della corteccia.

All'autopsia, escluse le lesioni meningee, nel sistema nervoso centrale era notevole solo un assottigliamento della corteccia e microscopicamente una diminuzione delle cellule nervose (relativa); lesioni sottocorticali non ve n'era: nè del trave dove si localizza la malattia descritta dal Marchiafava: in tali casi il taglio alla Dejerine scopre una lesione facilmente identificabile anche macroscopicamente.

Integro il ponte, il bulbo, il locus niger normalmente colorato, nucleo rosso, del Luys tutti normali. Nè alcuna lesione di una certa importanza fu osservata nel midollo.

Sui due focolai di rammollimento poco si può dire perchè erano piccolissimi, poco recenti (uno fra l'altro era calcificato), e posti in zone che probabilmente non influiscono sulla motilità.

Ma qual'è la ragione perchè dopo un periodo di così lunga latenza si è scatenata una sindrome tanto grave?

L'inizio dell'irreparabilità della intossicazione si ebbe con dei fatti convulsivi, ma fino allora il paziente non aveva dato che quei segni di alterata o meglio diminuita psichicità, che offrono di solito i bevitori del suo stampo ed il processo anatomico non poteva immediatamente prima presentarsi gran

che meno grave. Simili lesioni non possono certo decorrere in un periodo acuto ed è forse logico pensare che il tossico alcoolico abbia agito solo quando ha raggiunto una dose scatenante, in un periodo in cui venivano paralizzati i sistemi più alti, ma non ancora quelli inferiori che anzi erano eccitati.

Nelle leptomeningiti croniche il Klippel riconosce una sintomatologia simile, ma negli stati terminali: ove compaiono spasmi generali o delle mascelle, attitudini catatoniche, digrignamento dei denti e sopore mano a mano più grave fino a che la morte coglie il malato.

In un certo senso la sindrome presentata dal nostro malato coincide con il quadro di Klippel; se non che la crisi ipertonica non ha avuto tregua dall'inizio del male ed ha accennato ad attenuarsi nel solo stadio terminale. Nello scatenamento della sindrome ha avuto forse una parte la lieve infezione sostenuta dai comuni germi della suppurazione? Direttamente no, perchè il reperto anatomico è silenzioso riguardo un fatto metastatico, ma forse non è possibile escludere il fattore tossinico che abbia portato il peso decisivo sull'equilibrio instabile, su cui basava la vita psichica ed organica dell'inveterato alcoolista.

Resta l'influenza della pachimeningite cronica; anch'essa non ha un'evoluzione clinica ben conosciuta e i sintomi di solito incominciano, quando meccanicamente l'aumento dei foglietti porta una diretta compressione sul mantello cerebrale.

Ma che la pachimeningite sia stata un coefficiente della sindrome motoria noi abbiamo una prova importante, quando si pensi alla localizzazione destra dell'ispessimento durale, ed al riflesso di estensione spontaneo dell'alluce sinistro. (Babinski spontaneo). Dove l'ispessimento cronico antico della dura meninge aveva complicato l'iperplasia delle molli meningi sottostanti, parrebbe che il dinamismo inibitorio delle cellule corticali avesse ceduto in maggior grado e che la ripercussione sulle vie piramidali si sia affermata più gravemente nella parte opposta del corpo sulla traccia dell'incrocio delle vie piramidali, concretandosi in un Babinski spontaneo.

Si è avuta in definitiva una esclusione della corticalità e la vita spinale, o meglio, il tetanismo spinale latente si è affermato libero com'egli era dagli stimoli inibitori del pallio.

È indubbio che per giungere a un simile quadro sia necessario però l'intervento sia di fattori *meccanici* (aumento progressivo dei foglietti meningei e dei foglietti di nuova formazione), che *tossici* (alcoolismo cronico) ed eventualmente tossinici, che furono presenti nel B. come conseguenza della dermite suppurativa.

*
**

Ad integrazione del primo caso, dove la pachimeningite era soltanto una complicazione nel quadro della malattia, mi sia lecito illustrare un ematoma bilaterale della dura madre a decorso non comunissimo, con che intenderei

chiarire le interferenze diagnostiche tra pachi e leptomeningite cronica nel decorso e negli esiti.

La pachimeningite emorragica, o ematoma della dura madre, o apoplessia meningea degli antichi autori, è ancora all'ordine del giorno sia nella parte anatomica che clinica: in questa recentemente un Clinico provetto, il Silvestrini, ha sentito la necessità di ritornare sull'argomento con una magistrale lezione stampata sul Giornale « La Diagnosi »; in quella da poco è apparso sullo *Sperimentale* una notevole monografia di d'Antona che cerca dirimere la annosa questione della etiologia pachimeningitica.

Si riconoscono generalmente nell'ematoma della dura madre due periodi: l'uno così detto della meningite cronica: l'altro del versamento sanguigno.

Il primo è caratterizzato da una sintomatologia varia, sfuggevole. Può decorrere latente con sintomi quasi neurasteniformi ed essere così breve da considerarsi quasi assente: o anche imporsi con sintomi di una grave infermità cerebrale: la durata è varia, secondo Griesinger anche 5-6 mesi.

Prevale la cefalea.

Nel secondo periodo dell'ematoma si hanno manifesti i segni di una compressione cerebrale: ed eventualmente dell'ictus: i sintomi sono svariatissimi.

Possono esistere:

Alterazioni di moto.

a) Con carattere di eccitamento. Di solito sono manifestazioni che appaiono quando l'ematoma è circoscritto e localizzato in vicinanze della zona motoria. Talvolta apre il secondo periodo un accesso epilettiforme; ma sono poco rammentate durante il decorso le convulsioni localizzate ad un lato, i parossismi di spasmo tonico; nella pachimeningite bilaterale predominano i sintomi di irritazione, ma di rado si giunge ad accessi jacksoniani. Quando esistono, le scosse convulsive possono alternarsi a sintomi di deficenza motoria.

b) Con carattere di deficenza. Sono frequentissime le paresi e le paralisi delle estremità e non di rado si tratta contemporaneamente delle braccia e delle gambe, per quanto disugualmente colpite. *La fase apoplettica si stabilisce lentamente.* Talvolta la paralisi è localizzata dallo stesso lato della lesione e di questa eccezionale distribuzione dei fatti paretici o paralitici non è stata ancor offerta una spiegazione plausibile: taluno pensa che il sintomo sia del tutto illusorio, perchè può darsi che nel coma la risoluzione degli arti possa dal lato della lesione essere scambiata per emiplegia, mentre dal lato opposto alla lesione i fatti irritativi (spasmi, movimenti convulsivi) mascherando la risoluzione muscolare generale, siano interpretati come movimenti volitivi e facciano credere che questo sia il lato affetto da paralisi. In questo caso la diminuzione dei movimenti respiratori dalla parte opposta alla lesione può rilevare il lato veramente paralitico.

Il manifestarsi delle paralisi motorie non ha limiti fissi di tempo; può durare perfino una diecina di giorni (Ciarla); può talvolta manifestarsi una emiparesi che si trasforma in una emiparalisi oppure anche una paraparesi. Raramente partecipano il facciale e l'ipoglosso.

È data come caratteristica di queste deficenze motorie la poca stabilità: Ciarla rileva che i fenomeni di deficit possono in certi casi estendersi da un segmento all'altro della stessa metà del corpo.

Atteggiamento. — È vario: il malato può rimanere come prostrato in letto, intento all'esecuzione di movimenti abituali e carfologici; un sintoma non caratteristico, ma che è stato osservato nelle pachimeningiti è questo: il paziente sta rivolto verso una direzione e se ne vien tolto vi ritorna sempre.

Sincinesie. — Di solito mancano.

Andatura. — Dopo l'avvenuto stravaso sanguigno il malato non si regge; poi è di solito barcollante. Ha l'incesso d'una persona semiaddormentata; incerta, titubante.

Parola. — Lenta, disartrica, inceppata.

Retto e vescica. — Nel periodo dopo l'ictus è abituale la perdita delle feci e dell'urina.

Tonicità muscolare. Segno di Kernig. — Ascoli V. attribuisce grandissimo valore al Kernig, che secondo alcuni compare per effetto della effusione del sangue (meccanicamente, per aumentata pressione), secondo altri per azione irritativa su le meningi molli, o sulle radici nervose; e non è escluso da altri che i due fenomeni si sommino. A favore delle due ultime ipotesi sta il fatto che il Kernig compare soltanto se il sangue ha raggiunto le radici dei nervi.

Ascoli atribuisce il mancato rilievo ad una cattiva osservazione, ma anche nel Mohr e Stahelin, Rotmann ammette nel quadro della pachimeningite il sintoma di Kernig quasi per eccezione quando rileva che «in alcuni casi si aggiungono persino la rigidità della nuca e il sintoma di Kernig (flessione involontaria delle gambe se il paziente si rizza a sedere sul letto)».

Oppenheim distinguendo le pachimeningiti dalle meningiti acute afferma che una diagnosi sicura nello stato comatoso è ben difficile, ma nella pachimeningite manda la rigidità della nuca e i nervi cranici della base fatta eccezione dell'ottico sono sempre integri. Può esistere ipertono limitato dalla parte paretica.

Vertigini. — Fanno parte precipua del primo periodo, nello stadio di irritazione meningea.

Riflessi. — Grande incertezza regna anche nel campo della riflessività. Per alcuni i riflessi sono aumentati; per altri diminuiti; molti trattatisti non ne fanno neppure cenno; generalmente negli arti paretici sembrano essere deboli o normali i profondi, proprio al contrario di quanto accade nelle comuni emorragie cerebrali.

Riflessi di difesa. — Nella parte paretica o paralizzata da qualche autore si accenna a riflessi di difesa.

Pupille e fenomeni pupillari. — Fu ben osservato lo stato delle pupille in questi malati. Griesinger afferma che dapprima sono ristrette, poi disuguali ed è più ristretta quella che corrisponde alla lesione. Nel periodo più avanzato alla miosi può costituirsi una midriasi; in ogni modo non è raro che si manifesti spiccatissima l'anisocoria. Tra i fenomeni meno comuni a carico dell'occhio la papillite, il nistagmo, l'ambliopia più o meno accentuata,

la oftalmoplegia, deviazione coniugata alla deviazione della testa, oppure sintomi a carico dei nervi dell'occhio se la emorragia ha sede appunto nella base del cranio.

La stasi papillare ed il nistagmo possono manifestarsi unilateralmente. I muscoli interni dell'occhio sono, secondo Ebstein e Schwalbe, di solito risparmiati. Il sangue può perfino penetrare nella guaina dell'ottico.

Sensibilità. — Questi disturbi non sono specifici. Secondo Klippel si manifestano in un secondo tempo; spesso si rileva una diminuzione delle varie sensibilità; ma è naturale che siano diversamente modificate e le ipoestesie e magari le iperestesie siano in rapporto con la entità dei fatti irritativi o di depressione.

Funzioni organiche. — Il polso è di solito, dopo l'ictus, pieno, raro, teso; a volte irregolare, aritmico. Risente naturalmente oltre che dei fatti di aumentata tensione cerebrale, anche delle condizioni cardiache anteriori. La pressione è quindi alta. All'attacco non infrequentemente susseguono dei fatti polmonari, che possono chiudere il quadro con una forma ipostatica.

Febbre. — La febbre è incostante; si alterna con dei periodi apiretici; raggiunge alle volte dei gradi altissimi, fino 40-41, a misura che si avvicina lo stadio terminale. Secondo Ascoli non manca quasi mai, talvolta è mite; oppure si prolunga con remittenze per parecchi giorni e fino per settimane e termina per lisi. Non è di prognosi infausta come nelle emorragie cerebrali. Klippel nota: alle volte compaiono dei rialzi febbrili sotto forma di accessi di 1-2 gradi. Alcuni ammettono però che la pachimeningite decorra apiretica; fra altri il Silvestrini accennava recentemente che la febbre è un sintoma a favore della tromboflebite dei seni.

Urina. — Variabile come quantità. Può contenere zucchero od albume, è necessario riconoscere che nè l'uno nè l'altro sono specifici ed anche che potevano preesistere.

Sangue. — L'emorragia si manifesta con tutta facilità nelle forme discrasiche; bisogna eventualmente tener conto dell'emofilia, delle leucemie, ecc.

Puntura lombare e liquido cefalo-rachidiano. — È della massima importanza e va sempre eseguita, prima di tutto a scopo decompressivo; secondariamente perchè riafferma la diagnosi. Però qualunque sia il reperto, su di esso soltanto non è utile fondare un giudizio definitivo; il sangue può avere un'origine perirachidea o extrarachidea od aver raggiunto lo speco attraverso una breccia stabilitasi nella sostanza cerebrale o nell'interno dei ventricoli. L'emorragia subdurale può in certi casi non essere manifesta se ad es.: nelle leptomeningi viene impedita la diffusione dagli esiti flogistici di processi acuti o cronici, o se l'emorragia è stata poco abbondante

Alcuni dettami di buona tecnica elidono certe difficoltà; come la raccolta del liquor in diversi tubi (se non vi è sangue commisto al liquor questo nelle provette successive diventa limpido); la ripetizione della puntura in altro spazio intervertebrale; certe volte basta compiere con l'ago dei movimenti di infissione e di retrazione perchè la emorragia cessi.

Però il carattere più probativo per un'emorragia della dura madre vien dato dal getto continuo del liquido ematico e dalla incoagulabilità anche a lunga distanza dalla estrazione.

Alterazioni psichiche. — Naturalmente in molti casi si notano gravissimi disturbi psichici anche al di fuori dello stato comatoso; nei periodi interaccessuali il malato può riprendere il dominio delle facoltà psichiche.

Però in questi casi si deve trattare di piccole emorragie subentranti e la ripresa non è certamente integrale.

I disturbi psichici variano poi a seconda del periodo: nel primo prevalgono talvolta sintomi di agitazione confusa, talvolta delirio; che si alternano con delle fasi di tranquillità e anche di depressione.

La cefalea, intensa, gravissima, che viene paragonata alla infissione di chiodi nella linea mediana non può che disturbare l'attività psichica del malato, fino all'esplosione dell'ictus. Comunque si manifesti poi l'ematoma durale sintomi psichici non ne mancano, almeno durante un primo periodo; prevale uno stato depressivo accentuato, che può diventar più grave a poco a poco assieme ai fatti di lesa motilità. Torpore intellettuale. Scadimento della memoria e di tutte le attività superiori.

Sonno. — Il sonno, talvolta sostituisce, secondo alcuni, addirittura l'ictus; l'ammalato dorme continuamente, insensibile a tutti gli stimoli, il doppio e anche di più di quello che dormiva normalmente. La sonnolenza accompagnata da delirio più o meno grave si manifesta anche durante la giornata. Quando l'ematoma ha inizio apoplettiforme, si ha forse, secondo Colucci, un elemento differenziale con le comuni emorragie cerebrali perchè o si interpongono nuovi fatti irritativi, o nel sopore e nel coma vi sono degli intermezzi di lucidità (naturalmente relativa).

***

Questa breve disamina dei sintomi di emorragia subdurale ci fa persuasi della proteiforme sindrome sotto cui essa si presenta ogni volta all'esame del medico. Forse non esistono, fra i tanti descritti, due quadri clinici uguali di ematoma della dura madre.

Ascoli, in ordine decrescente dà valore all'inizio brusco con deliquio od ictus apoplettico, alla rigidità dolorosa con Kernig, ai vomiti abbondanti e ripetuti, al deliquio ed alla febbre. Ma aggiunge: a me sembra più propria e speciale dell'ematoma la variabilità e successione dei sintomi.

Parole che contengono forse un profondo senso di verità. Gowers giustifica una diagnosi siffatta quando si manifesti una debolezza muscolare cronica con deficenza mentale se prima non c'era, rigidezza degli arti, parossismo di spasmo tonico, talvolta disturbo unilaterale, come sarebbe l'emiplegia e la deviazione coniugata degli occhi.

Già Hasse ammetteva che siano i tratti più costanti della forma morbosa il dolor di capo, la sonnolenza ed il coma, insieme al rapido decadimento di

tutta la innervazione cerebrale ed alla rigidità susseguita da rilassamento delle membra.

Nè mi par opportuno proseguire nello spoglio delle opinioni di tutti i trattatisti e monografisti di questa malattia; perchè molti ribattono il medesimo concetto: che spessissimo la diagnosi rimane difficile e dubbia tanta è la variabilità, la ricchezza dei sintomi, che non sono mai caratteristici talvolta contraddittori, sempre infidi.

Qualunque schema è da ritenersi quindi, data la natura dei fenomeni, assai poco utile per la pratica, dato che, ad es.: in certi stati psicopatici (e specialmente nella paralisi progressiva) possono prodursi degli ematomi della dura ed avvenire anche delle emorragie molto estese, senza che appaia la menoma traccia di alcuno dei quadri sintomatici sopradescritti, sì che il reperto di autopsia è l'unico testimone della pregressa forma morbosa. Dopo di che accennerò al caso, che ebbe tuttavia rilievo diagnostico dal mio Maestro prof. Roncoroni e fu confermato all'autopsia.

B. G., di anni 75.

Abbiamo pochi precedenti ereditari anche di questo malato; anzi nessuno. Si è risaputo soltanto che fu un impenitente donnaiolo e ne diede ampio conto anche la Wassermann riscontrata positiva nel sangue e lesioni necroscopiche testicolari, che parvero al valoroso settore (prof. Verga) specifiche della sifilide.

Non poteva dirsi il B. un bevitore eccezionale: soltanto in determinate occasioni e nei giorni festivi beveva un po' più del necessario, ma solo saltuariamente. Non fumatore, mangiava però moltissimo e non si mostrava mai sazio di cibi.

Ebbe due mogli; i figli del primo letto godono buona salute; dal secondo ebbe una bambina che fu concepita quando il padre aveva ben 64 anni e che assomiglia spiccatamente al padre nei lineamenti del viso. Da parecchio tempo la bambina che ha circa dodici anni soffre di una forma di Basedow frusto con tremore; tachicardia, profusi sudori, ha dentatura atrofica, molto irregolare, con larghi diastemi, cattivo smalto: soffre di anemia intensa.

Da un anno, data la tarda età, e forse anche da incipiente forma cronica meningea, il B. non lavorava più, ma godeva discreta salute: lo stato attuale ha avuto inizio improvvisamente dopo un disordine dietetico e un'abbondante bevuta di vino in occasione della festa consuetudinaria dei calzolai.

Mentre transitava per una strada della città cadde improvvisamente a terra, colpito da ictus e rimase immobile per qualche tempo fino a che non fu trasportato all'Ospedale.

Vomitò abbondantemente cibi commisti a vino. Il figliastro che poche ore prima l'aveva incontrato notò che era fortemente congesto in faccia, ma lo attribuì senz'altro al vino e non vi fece caso.

Dopo 36 ore dall'ingresso al luogo di cura ha riacquistato i sensi.

Esame neurologico (dopo qualche giorno di degenza). Atteggiamento indifferente, come stordito, parola lenta e disartrica. Perde urine e feci in letto; non si regge in piedi anche se sostenuto, ma cade all'indietro.

A carico della parte sinistra si rileva una paresi motoria delle branche inferiori del facciale, del braccio e della gamba. Stimolando la cute della gamba sinistra si ha un riflesso di difesa che consiste in un piegamento vivace dell'arto; nella zona paretica modico ipertono.

Il Kernig esplorato accuratamente ed a ripetute riprese fu positivo.

Vivaci i rotulei a sinistra e gli achillei, così pure i tricipitali; mentre a sinistra sono assenti gli addominali, poco marcati i cremasterici. Assenti i periostei da ambo le parti. Le pupille mediocremente miotiche reagiscono scarsamente alla luce, un poco più all'accomodazione; hanno contorno regolare.

Le sensibilità superficiali sono attutite, ma non si esplorano bene perchè l'ammalato dà risposte contradditorie; inutile tentare la esplorazione delle sensibilità profonde, come pure del campo visivo, delle alterazioni subiettive di senso, del gusto, dell'ofatto. La percezione uditiva sembra rudimentalmente conservata, ed uguale da entrambe le parti. La puntura lombare dà esito a liquido ematico a pressione piuttosto alta; abbandonato a sè deposita subito al fondo una fortissima quantità di globuli rossi; ma non si ha coagulazione ed il liquido soprastante ai globuli è giallognolo.

Psiche. — Lo stato della psiche è caratterizzato da confusione e da un totale disorientamento. Non sa di essere all'Ospedale, non riconosce il figliastro, ha delle illusioni frequenti perchè scambia gli infermieri ed il personale medico con persone che dapprima aveva frequentato fuori dell'ospedale; si agita e vuol scendere dal letto, fa dei movimenti incomposti con il braccio sano e si esige per lui una speciale sorveglianza.

È indifferente a tutto; non chiede mai cibo o bevanda, ma se invitato inghiotte il cibo liquido che gli viene offerto. Esce ogni tanto in grida incomposte.

Esame dei grandi sistemi organici. — Il polso, è pieno, teso, aritmico, lento (60 al minuto), con qualche extrasistole, la pressione altissima (230 all'oscillometro di Pachon), i toni del cuore impuri col primo accentuato alla punta e il secondo sul focolaio aortico. L'ictus non visibile è localizzato al disotto della sede filosofica e al di fuori della mammillare.

Area epatica molto piccola; così pure la lienale. Stomaco nei limiti. Cute giallognola pallida, mucose anche pallide.

Ematoma diffuso in tutto il cavo orbitario di sinistra per la caduta all'inizio dell'ictus.

Trofismo buono dei muscoli, ossa, articolazioni.

Urina. — Peso specifico 1020 con discrete tracce di albumina, qualche cilindro: non zucchero. Reazione di Wassermann fortemente positiva nel sangue, debolissima nel liquor.

Assente ogni elevazione di temperatura durante la degenza in clinica.

Decorso della malattia. — Dopo qualche giorno le condizioni migliorano per qualche tempo in rapporto ai fatti motorii e la paresi diminuisce; i riflessi tendono a rendersi ugualmente vivaci da entrambe le parti. Muove col passar dei giorni entrambi gli arti inferiori e le braccia con cui esegue dei movimenti poco ordinati; ma non si regge in piedi ed ha sempre tendenza a cadere all'indietro, così che non si poteva più parlare di un'emiparesi.

È notevole però come la regressione dei sintomi di moto non sia accompagnata da un miglioramento delle facoltà mentali, che permangono sempre gravi.

Non ha mai ripreso integralmente la coscienza di sè stesso e del luogo dove si trova; chiedendogli conto di questo dice indifferentemente « a casa mia » oppure « non lo so », ma bisogna tuttavia riconoscere che nei momenti più lucidi sa chi è il medico ed ha imparato a conoscere uno degl'infermieri ed a chiamarlo. Rimane sonnolento per molta parte della giornata interrompendo la supina tranquillità con qualche urlo: chiama in genere la moglie o la figlia, ma non rifugge dal chiamare qualche altro nome di donna accompagnando le parole con qualche frase lubricissima.

Di notte sembra quasi più agitato e talvolta emette grida incomposte fino al mattino, come in delirio, tanto che si è dovuto ricoverare in un locale appartato.

Sentimenti affettivi e morali, memoria, ideazione tutto è sommerso in questo malato; rimane insensibile all'annuncio dell'avvenuta morte della moglie e subito si addormenta senza chiederne più conto.

Le cure apprestate non danno che minimi risultati; una polmonite ipostatica precipita l'exitus dopo due mesi dall'ingresso in Clinica.

Cenni diagnostici differenziali. — Apparve subito evidente il disquilibrio tra gravezza dell'ictus e la poca entità della paralisi: con che alcuni giorni dopo fu possibile la esclusione di una forma emorragica che colpisse direttamente i centri nervosi.

Per la trombosi dei seni mancavano i segni caratteristici di alterato circolo.

Sulla base poi della non corrispondenza della risoluzione quasi completa dei fatti motori, senza affievolimento dei fatti morbosi psichici venne subito pensato ad una forma emorragica che alterasse la funzione dei centri nervosi motori, senza direttamente colpirli, e quindi ad un'emorragia che avesse il punto di partenza dalle meningi.

Necroscopia. — Teca normale con evidenti impressioni del Pacchioni ed impronte vasali: la meninge media e le diramazioni sono sclerotiche, calcificate; la dura è piuttosto tesa ed opacata. Seno falciforme vuoto.

Sulla faccia interna della dura e d'ambo i lati della volta esiste una membrana neoformata di aspetto rugginoso ematico, edematosa e molliccia, con dei coaguli tenacemente organizzati, un po' più spessa a destra che a sinistra ed anche più diffusa a destra perchè oltre ad occupare tutta la regione fronto-parietale ed occipitale, a destra si estende anche alla base e al disotto del lobo frontale e sfenoidale. I vasi di Willis sono ateromasici con placchette calcificate, però la pia si svolge ovunque bene.

Liquido in quantità normale, anzi notevole negli spazi subaracnoidei; sostanza cerebrale nel lobo frontale destro che ha assunto un colorito giallicciò per diffusione di pigmento emoglobinico. Nella sostanza cerebrale modico grado di anemia; per il resto nulla di speciale.

Polmonite ipostatica. — Cuore flaccido, ricco di adipe, vasi tortuosi, coronarie ateromasiche; stenosi polmonare ed insufficienza per ampie fenestrature, coaliti e ispessimenti del margine libero delle valvole per fatti di sclerosi. Ipertrofia ventricolare sinistra. Aorta con placche di calciosi ed ulceri, placche biancastre ombelicate, miste a strie longitudinali. Pareti ispessite. Fegato piccolo, metà del normale con la capsula di Glisson liscia, parenchima duro, stridente; i granuli rossi e medi.

Sulla faccia superiore ed inferiore qualche piccola cicatrice stellata. Testicoli piccoli con striature interstiziali chiare e lattescenti. Reni piccoli.

In questo malato a un alcoolismo di azione forse intermittente si è riunita l'azione di una lues ignorata; nè forse potrebbe determinarsi quale delle due cause abbia agito più efficacemente; o se anche abbiano contribuito con eguale efficacia integrandosi.

Certo fu notevole, per entrare nel quesito clinico, la discordanza tra gravità dell'ictus e la non gravità dei fatti motori; la facilità con cui questi si risolsero e la persistenza immutata dei fatti psichici; caratteri che sono da tenersi presenti davanti ai casi dubbi in appoggio alla diagnosi di ematoma della dura madre perchè nella unione di altri sintomi (sangue nel liquor, Kernig, ecc.) possono contribuire alla soluzione diagnostica.

Per il raffronto dei due casi oggetti della pubblicazione ognun vede che anche nella forma più grave ed aggiungo, bilaterale, di pachimeningite emorragica con imponente versamento sanguigno, si nota un'evidente diversità di sintomatologia con la forma prevalentemente pio-aracnoidale per la presenza dell'ictus, del liquor emorragico e la mancanza di un'imponente rigidità. È vero che anche nel secondo caso vi era un accenno di rigidità reso manifesto dal Kernig: ma la genesi del fenomeno è nei due casi profondamente diversa, dipendendo il Kernig da fatti irritativi localizzati nel midollo per afflusso di sangue dall'alto, mentre la rigidità così diffusa nel primo malato era in stretta dipendenza della deficenza funzionale od anatomica delle cellule corticali in vaste zone del pallio, provocata dalla compressione delle meningi ispessite

Quest'azione dannosa sulla corteccia, potrebbe peraltro essere provocata, in altri casi, tanto per compressione dell'ispessimento della dura come delle molli meningi.

BIBLIOGRAFIA.

OPPENHEIM. *Trattato delle malattie nervose.* Vol. II. Libraria, Milano, 1904. (Traduzione di DE PASTROVICH con aggiunte e note di A. TAMBURINI sulla 3ª ediz. tedesca).
LEONCINI. *Della morte improvvisa nella leptomeningite cronica.* Gazz. Int. di Med., Chirurgia, ecc., n. 15, 1911.
KLIPPEL. *Malattie delle meningi.* Traduz. di GIRARDI del volume della collez. BROUARDEL e GILBERT). Unione Tip.-Ed. Torinese, 1914.
INSABATO. *L'alcoolismo cronico.* Libraria, Milano, 1922.
ALZHEIMER. Citato da INSABATO.
CLAUDE. *Polinévrite alcool. ayant débuté par une syndrome méningée, etc.* Revue Neurologique, anno 1909, p. 1420.
STRUMPELL. *Trattato di Patologia Medica.* Vallardi, 1922.
SILVESTRINI. *Due casi di pachimeningite interna emorragica.* La Diagnosi, Marzo 1926.
D'ANTONA. *Sulla patogenesi ed etiologia della pachimeningite interna emorragica.* Lo Sperimentale, fasc. I-II, 1925.
GRIESINGER. Citato da
CIARLA. *Un caso di pachimeningite cer. cron. emorragica.* Rivista di Patologia mentale e nervosa, 20 giugno 1912.
ASCOLI. *Emorragie meningee spontanee.* Il Policlinico, vol. XII-M., 1905.
ROTMANN. Trattato del MOHR e STAHELIN. Libraria, Milano.
EBSTEIN-SCHWALBE. Traduz. di LIEBLER. Casa Alghighi e Segati.
COLUCCI. *Trattato Italiano di Patologia e Terapia Medica,* vol. II, parte II-bis.
GOWERS. *Manuale delle malattie del sistema nervoso.* Traduz. di C. TAMBURINI. Milano, Vallardi, 1894.
HASSE. *Malattie del sistema nervoso.* Milano, Vallardi, 1875. (Traduz. di C. BONFIGLI).

III.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore incaricato: Prof. F. VALAGUSSA

Sacro-meningocele posteriore e anteriore misto a formazione teratomatosa.

Dott. LUIGI SABATINI, aiuto e libero docente.

Se la spina bifida occupa il primo posto tra le malformazioni congenite del tratto cervico-dorso-lombare del rachide e se clinicamente, quivi, si traduce con un complesso sintomatico di solito così ricco e unitario da rendere quasi sempre agevolissimo il quesito diagnostico, altrettando non può dirsi per ciò che riguarda i vizi di conformazione del segmento sacrococcigeo. In questa regione infatti mentre la spina bifida riveste ordinariamente caratteri speciali inerenti alla ubiquità, alla entità del disturbo di ossificazione e alla, spesso corrispondente, varietà degli elementi di origine endorachidea che entrano a far parte del sacco più o meno emergente della fessura ossea, si riscontrano con una notevole frequenza, anzi sono addirittura predominanti, dei tumori congeniti di tutte le varietà e a tutti i gradi di complessità.

Non è qui il caso di addentrarsi nello studio delle diverse forme cliniche con cui la spina bifida può presentarsi nei diversi segmenti del rachide. Diremo soltanto che mentre nel tratto cervico-dorso-lombare la rachischisi offre essenzialmente a considerare il mielomeningocele, il mielocistocele e il mielocistomeningocele, in quello sacrococcigeo ricorrono con maggiore frequenza il millomeningocele e il meningocele, il quale posteriormente può emergere da una fessura situata fra le due lamine di una stessa vertebra o (Proust) attraverso uno dei fori sacrali; anteriormente — spina bifida anteriore — da una fessura di solito alquanto più ristretta, spesso laterale, talora risultante dalla riunione di due o tre fori sacrali anteriori; inferiormente, dall'orificio del canale sacrale. Inoltre, mentre nella regione lombare inferiore si riscontra con notevole frequenza quella che passa sotto il nome di *spina bifida latente* od *occulta;* in quella sacrale ricorre invece non infrequente il reperto della *spina bifida occulta complicata,* in seguito alla trasformazione in senso neoplastico della parete erniaria o alla interposizione tra la pelle e la fessura ossea di un tumore il quale, per il suo volume, può respingere in seconda linea e talora mascherare completamente la spina bifida.

Ora, siccome la regione sacro-coccigea è la sede prediletta dei tumori congeniti e siccome tanto questi quanto la spina bifida riconoscono la loro genesi in malformazioni di questa regione, i casi in cui si constata la loro associazione sono straordinariamente frequenti al punto (Denucé) che gli antichi autori attribuivano al tumore un'importanza genetica nella produzione della fessura ossea. Se in seguito poi, in base alle più recenti teorie patogenetiche si è riconosciuto che il tumore non debba meritare questo posto principale nella produzione della fessura (Denucé), è rimasto però il concetto che la spina bifida e il meningocele non di rado concorrono alla costituzione di questi tumori i quali pertanto, a differenza dei tumori semplici delle altre regioni, sono *tumori a complessa costituzione,* cioè risultanti dalla complessa proliferazione blastomatosa di due o più tessuti e dalla associazione (Lannelongue) delle diverse alterazioni congenite cui è soggetta tale regione. È logico quindi che il prodotto finale della associazione di questi due ordini di anomalie, capaci di combinarsi in ogni proporzione, possa pervenire a un grado molto alto di complessità.

La spina bifida sacrale pertanto, cioè quella che per così dire segna il passo tra le anomalie dell'estremità caudale dell'embrione, merita uno studio a parte per i caratteri del suo sacco rispetto al canale vertebrale, per le trasformazioni di carattere neoplastico cui il sacco medesimo può andare soggetto e per la sua parentela (Proust) col gruppo dei tumori congeniti veri o considerati come tali, con cui è o meno in dipendenza.

Quanto alla sede i tumori in genere associati alla spina bifida possono trovarsi (Arnold) tra il sacco meningeo e il rivestimento cutaneo, nello spessore del sacco o nella sua cavità; posteriormente o anteriormente al midollo, tra questo e i corpi vertebrali.

Per ciò che si riferisce alla loro struttura istologica tale sede offre a Denucé l'occasione di affermare un parallelismo tra questi tumori e le formazioni

interposte nei casi di diastematomielia complessa. Come nei casi di diastematomielia distingue tre forme a seconda che il tessuto interposto sia congiuntivo, fibro-adiposo, osteo-cartilagineo, o misto; così a proposito dei tumori, in cui peraltro le anomalie sono ancora più complesse, egli ammette le seguenti divisioni: 1) *Tumori solidi,* semplici o misti, contenenti elementi di origine mesoblastica (fibrosi, adiposi, ossei, cartilaginei, muscolari, vascolari); 2) *Tumori cistici,* nei quali, con o senza tumore comprendente gli elementi dei tumori precedenti, si troveranno delle cavità cistiche uniche o multiple più o meno vaste, con pareti e struttura a rivestimento epiteliale molto variabile; 3) *Tumori complessi,* descritti sotto il nome di teratomi, di tumori teratoidi, di tumori embrionari, di tumori parassitari, i quali contengono (Calbet) i più vari tessuti e possono presentare organi o frammenti di essi, membra supplementari più o meno rudimentali, esistenti da soli o coesistenti con altri organi, intestini, ghiandole, ecc. o altri tessuti (ossa, muscoli, vasi, nervi, cisti, ecc.).

A conclusione del suo accurato studio embrio-istogenetico, eseguito attraverso un'ampia rassegna della casistica generale, l'autore afferma che, in connessione con la spina bifida, noi possiamo trovare due ordini di tumori: i tumori solidi o cistici che possono ripetere l'origine stessa della spina bifida; e i tumori misti, ordinariamente cistici, contenenti dei tessuti o degli organi di cui l'origine può essere attribuita a dei tessuti o a degli organi permanenti dell'estremità caudale, o a delle organizzazioni embrionali transitorie destinate normalmente a sparire e che o non hanno subito la regressione normale o hanno invece subito un processo d'iperplasia. Per quanto i tumori di questa seconda categoria abbiano dei rapporti meno immediati con la spina bifida, devesi ammettere che vi è tra essi e la spina bifida più che una coincidenza.

Gli autori più recenti (Wilms, Borst), basandosi sul fatto che in questi tumori a complessa costituzione si possono riscontrare elementi derivati da uno o più foglietti embrionali, li hanno divisi in *monodermici, bidermici* e *tridermici;* invece Barbacci ed altri autori, tenendo in giusto conto anche il diverso modo col quale si verifica la proliferazione dei vari tessuti, distinguono i tumori a complessa costituzione in tumori misti propriamente detti e teratomi (Lunghetti).

Secondo Lunghetti, dal punto di vista strutturale, i teratomi presentano d'ordinario a considerare tessuti provenienti da tre o almeno da due foglietti embrionali e si distinguono da un lato in teratomi semplici o parassitici (Borst), adulti o coetanei (Askanazy), cistici (Kaufmann) e dall'altro in teratoidi o teratomi blastomatosi (Borst), od embrionali (Askanazy), o solidi (Kaufmann), e ciò a seconda che i tessuti che li costituiscono abbiano raggiunto il grado di maturità di quelli dell'ospite o conservino invece il carattere embrionale.

*
* *

Il caso di nostra osservazione, che qui sotto esponiamo, investe la questione delle malformazioni congenite sacrali sotto il duplice punto di vista della schisi vertebrale e della formazione teratomatosa.

Esso peraltro si caratterizza per la fisionomia speciale assunta dalle due differenti forme di meningocele, le quali acquistano pertanto notevole interesse dal punto di vista embriogenetico, anatomo-patologico e clinico.

Irma G. di giorni 96, da Genzano.

Padre: trentenne, campagnolo, modico fumatore e bevitore, nega lues e mali venerei. Madre: ventiquattrenne, sana, nessun precedente morboso; ha avuto una sola gravidanza decorsa senza incidenti e apprezzabili disturbi. Il parto fu spontaneo e a termine: dopo un travaglio di media durata si ebbe presentazione cefalica e i vari segmenti del corpo non offrirono speciale difficoltà per l'estrazione; secondamento fisiologico; nessuna alterazione a carico degli annessi. Alla nascita la piccina, di conformazione, sviluppo e colorito normale, presentò un tumoretto a forma di una mezza mela piccola, del diametro di circa 5 centimetri, la cui base, pressochè circolare, si impiantava in gran parte nella medietà della regione sacro-coccigea invadendo un piccolo tratto della natica sinistra; l'apertura anale occupava la sede normale e ne distava circa 4 centimetri. La superficie di questo tumore appariva quasi perfettamente arrotondata con una lieve depressione verso la sommità; la cute di rivestimento, sprovvista di peli, di colorito normale eccetto che al polo superiore ove spiccava una tinta bluastra e di spessore variabile, aderiva in molti tratti intimamente al tumore, il quale a sua volta era mobile nelle parti profonde. Tale tumore, di consistenza molle, non appariva composto di lobi distinti; era riducibile ed accennava ad aumentare durante la crisi di pianto e alla pressione delle fontanelle craniche.

L'addome di volume e conformazione normale, era trattabile e indolente; il moncone ombelicale regolare; il fegato e la milza nei limiti. Nulla a carico del sistema scheletrico e degli apparati linfatico, circolatorio e respiratorio. Nessun'altra anomalia di sviluppo.

Tali dati ci sono stati forniti cortesemente dal Direttore dell'Ospedale di Genzano, il quale, visitata la bambina subito dopo la nascita, fece diagnosi di spina bifida sacro-coccigea e la sottopose senz'altro, in 3ª giornata di vita, all'intervento chirurgico.

Operazione. — Mediante una incisione ellittica della cute e del connettivo fibro-adiposo fu isolato il sacco e seguito fino al peduncolo. Tale peduncolo, del diametro di pochi millimetri, si approfondiva nella schisi vertebrale estesa alla parete posteriore degli ultimi tre segmenti sacrali. Il sacco, così scollato, fu aperto — dando esito a circa 10 cc. di liquido cefalo-richidiano limpido, trasparente — quindi isolato mediante legatura all'altezza del peduncolo e reciso. Seguì la plastica muscolo-aponevrotica e la riunione dei lembi cutanei con punti staccati di seta. Il decorso post-operatorio fu felicissimo, con guarigione per prima.

Il primo mese di vita trascorse normalmente, ma già verso la metà del secondo si cominciarono a notare stato di malessere, scarso appetito, irregolarità dell'alvo; in seguito feci dispeptiche, talora vomito e insonnia, dimagrimento. Tutti questi disturbi al terzo mese si accentuarono; frattanto però si era notato nei quadranti inferiori dell'addome un aumento di volume che non scompariva nè col digiuno nè dopo l'azione del purgante. Infatti il medico locale, oltre ad un progressivo deperimento, ebbe più volte a constatare l'esistenza di un tumore retrovescicale, molle-elastico, fluttuante, trasparente, spostabile ma poco riducibile e, sulla fine del terzo mese, inviò perciò a Roma la bambina che fu provvisoriamente accolta presso il Preventorio E. Maraini per essere presentata agli studenti di quel corso di medicina.

Quivi, all'esame, si riscontrò stato grave di cachessia, pallore intenso, ipotermia. polso piccolo filiforme, respiro frequente, anuria. Richiamò peraltro l'attenzione una notevolissima distensione del basso addome nella cui cavità, previa evacuazione dell'alvo e della vescica, fu messo in evidenza un tumore facilmente spostabile, della grandezza di una testa di feto che occu-

pava la regione retro-vescicale spingendosi in alto fin presso la ombelicale circolare. Per il carattere della sua superficie, alquanto irregolare, per la sua consistenza molle elastica per la constatata trasparenza (diafanoscopia) esso dava la sensazione di un tumore cistico plurilobato, del quale peraltro non fu possibile esattamente stabilire le connessioni per quanto se ne potessero escludere i rapporti con la vescica e, fino ad un certo punto, con la matassa intestinale. Stante però una sensibile prominenza della regione perineale, la limitazione dei movimenti del tumore in senso trasversale e antero-posteriore e, alla esplorazione rettale, la sensazione di una specie di peduncolo che prendeva inserzione sulla parete sacrale inferiore e si prolungava distalmente colla massa tumorale medesima fu legittimo il sospetto che essa contraesse diretto rapporto colla porzione anteriore di uno di quei corpi vertebrali.

Posteriormente, nella regione sacro-coccigea, esisteva una cicatrice lineare perfettamente regolare.

Le estremità inferiori non erano deformi nè presentavano alcun deficit funzionale.

Per rendersi esatto conto del contenuto della cisti, evacuata la vescica, fu eseguita una puntura esplorativa della cisti stessa, mediante la quale furono estratti pochi cc. di liquido limpido, incolore, sprovvisto di germi e di globuli rossi, contenente 0,10 ‰ di albumina e qualche leucocito ben conservato.

Diagnosi clinica. — Spina bifida sacrale. Meningocele anteriore.

Date le gravissime condizioni della paziente fu vano ogni tentativo di cura ed essa venne a morte in seconda giornata di degenza.

Autopsia. — Aperto l'addome si mette subito in evidenza la cupola di un tumore cistico retroperitoneale, emergente dal bacino, che riposa tra le anse dell'intestino tenue con cui non presenta alcuna connessione. Liberato da queste ultime si nota come esso riempie la cavità del Douglas, sospinge in avanti l'utero, il quale, leggermente spostato a destra, insieme alla tromba sinistra riposa sulla superficie anteriore del tumore. I legamenti larghi sono alquanto distesi. La vescica segue in avanti lo spostamento dell'utero e rimonta nettamente la sinfisi pubica; lo spazio prevescicale è abolito. Il retto rimane a destra del peduncolo del tumore ed è in contatto coll'utero. In complesso quindi gli organi addominali con cui viene a contatto sono spostati ma normali. Il tumore, della grandezza di un grosso pugno, ha una forma pressochè sferica leggermente depressa in corrispondenza ai corpi vertebrali dello stretto superiore, su cui sembra come adagiato; la sua superficie è percorsa quà e là da alcune solcature irregolarmente disposte che abbozzano una divisione in più lobi. In prossimità del rachide la superficie della massa cistica si restringe a forma di cubito e, a ridosso della parete sacrale ove fa corpo con una piccola massa tumorale di tessuto d'aspetto fibro-adiposo con cui prende così intimo rapporto da impedirne la separazione, penetra attraverso una fessura che si apre nella sua concavità. Tale fessura del diametro di 7 × 5 mm. disposta in senso quasi verticale, risiede lateralmente a sinistra del corpo dell'ultima sacrale e risulta dalla riunione dei due fori sacrali anteriori corrispondenti. Da questo lato il menisco interposto tra l'ultima sacrale e la prima coccigea è ingrandito a spese sopratutto della metà sinistra del corpo dell'ultima sacrale, la quale metà quindi è asimmetrica, alquanto più piccola rispetto a quella di destra e con la superficie inferiore spianata.

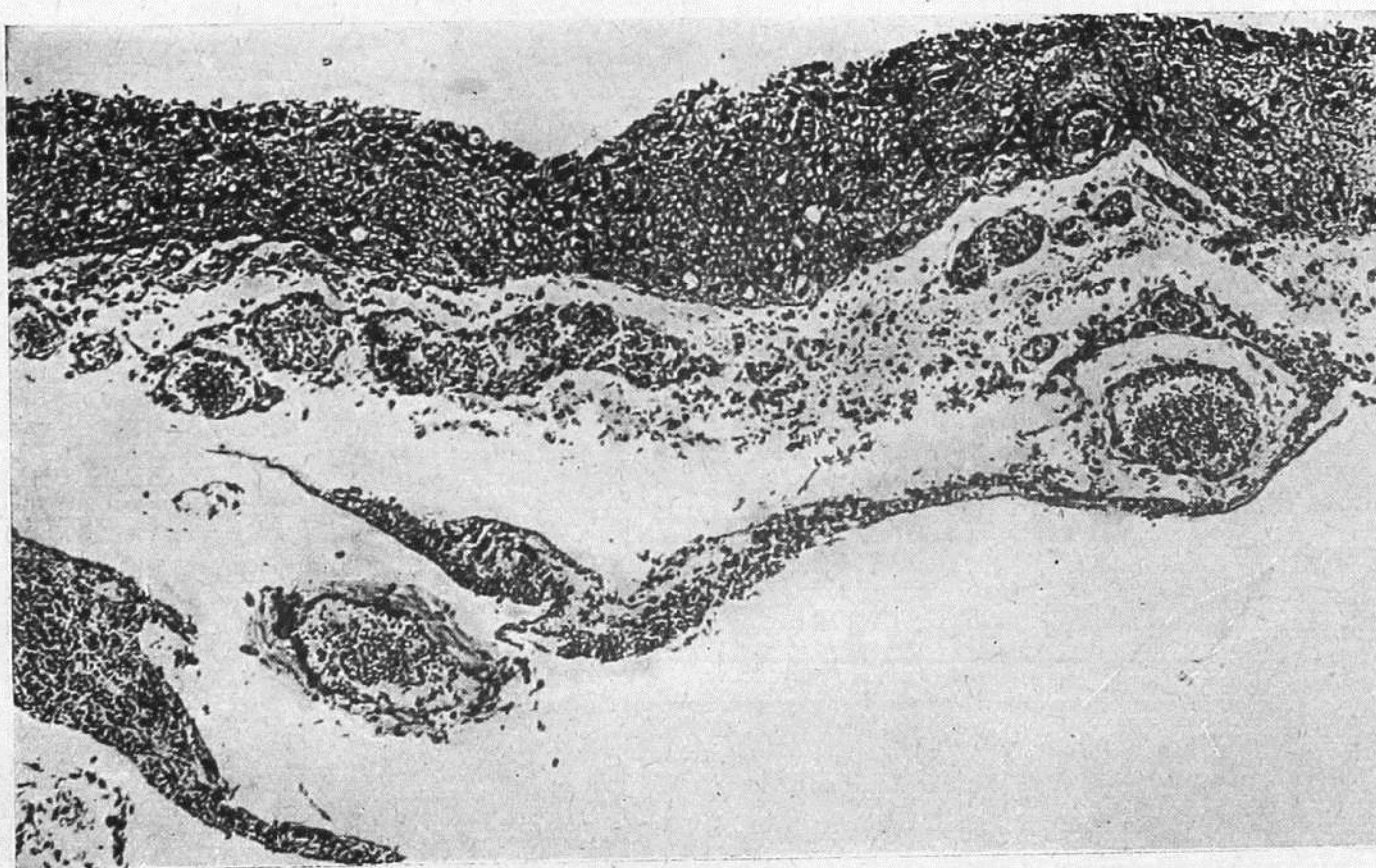
Il coccige è leggermente ruotato verso sinistra; i suoi segmenti del resto sono normali, cioè cartilaginei, con qualche punto calcificato come è di questa età.

Attraverso l'apertura descritta scavata nel piano osteocartilagineo e tappezzata dalla medesima membrana della cisti si adduce direttamente nel canale sacrale.

La superficie interna della parete cistica è liscia, lucente, percorsa quà e là da cordoni fibrosi più o meno spessi; il liquido in essa contenuto ha i caratteri descritti. Non si rinvengono filamenti nervosi della coda equina.

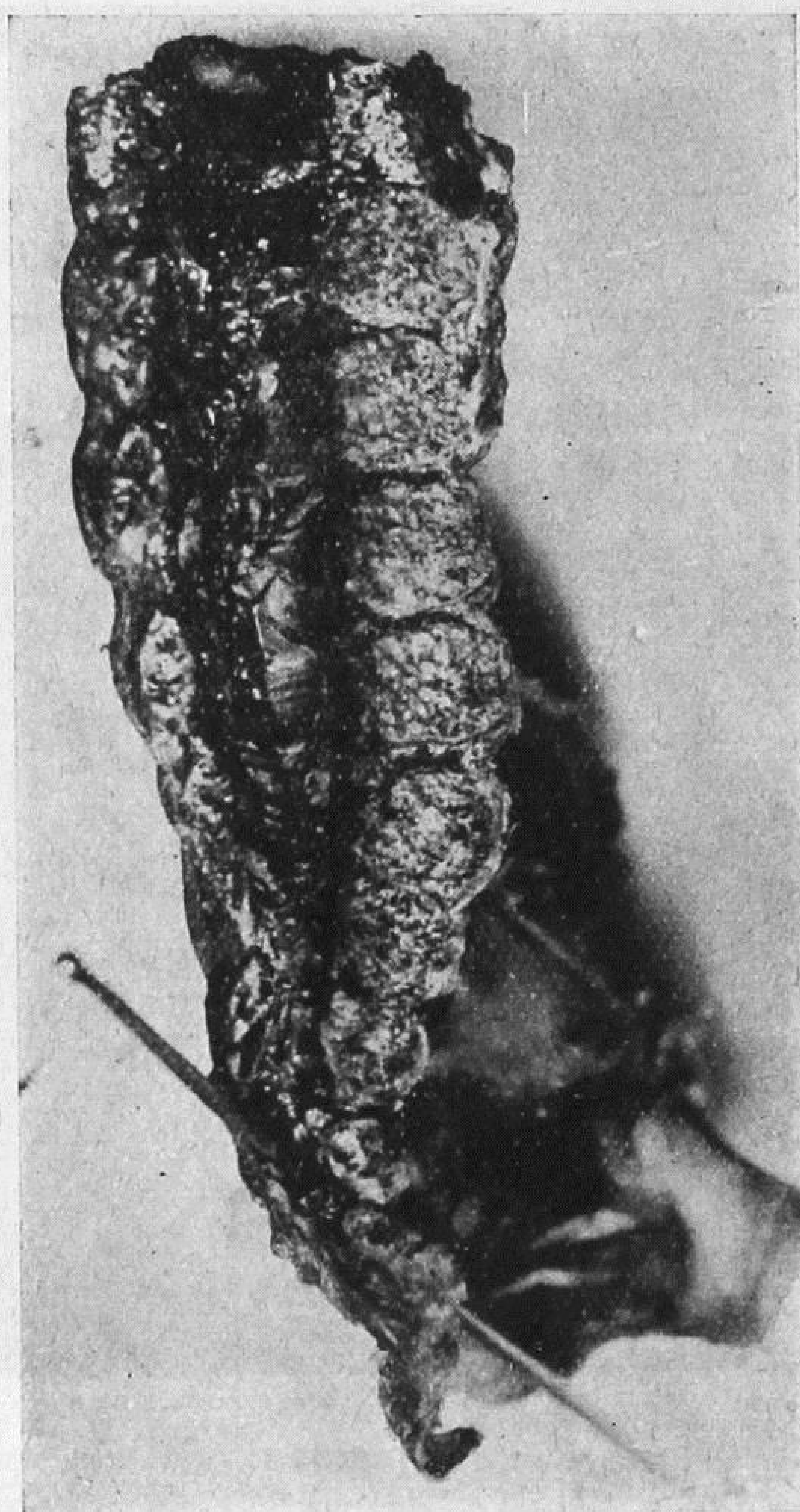


Formazioni cistiche con residui di tramezzi divisorî.
(Obb. 3; ocul. 3).

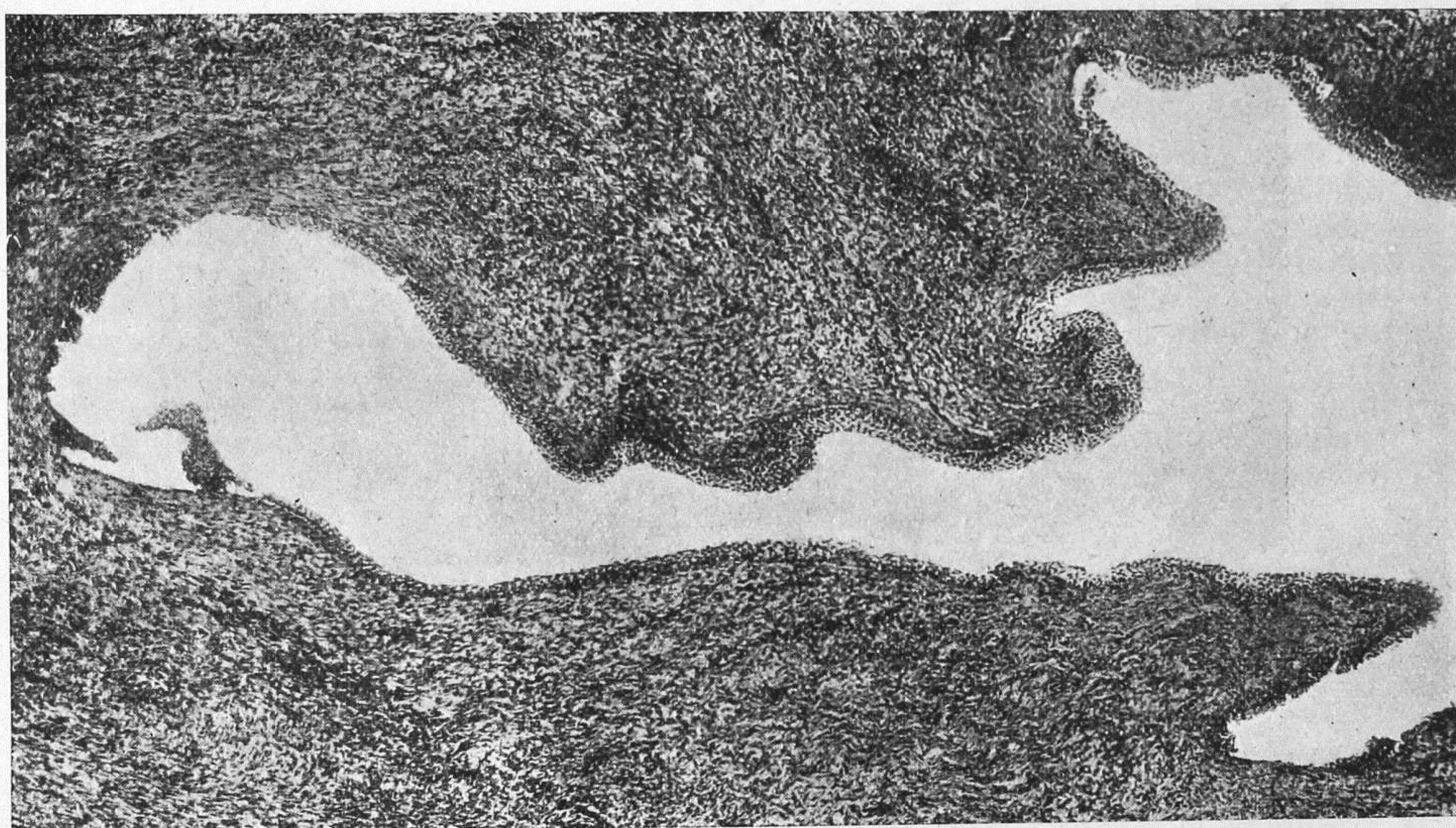


Lamina nevroglica e lamina vasculosa (meningocele posteriore).
(Obb. 3; ocul. 3).

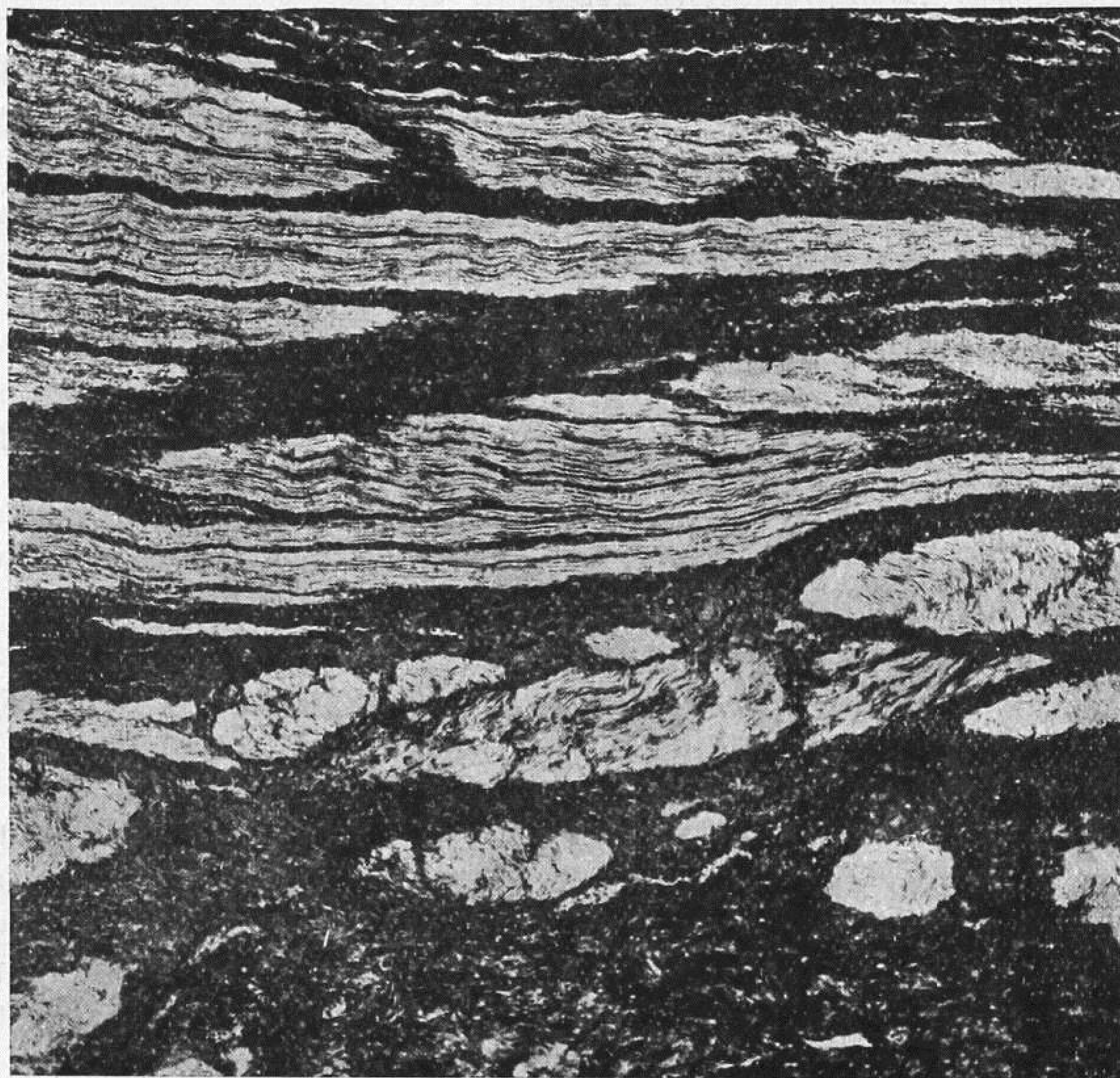




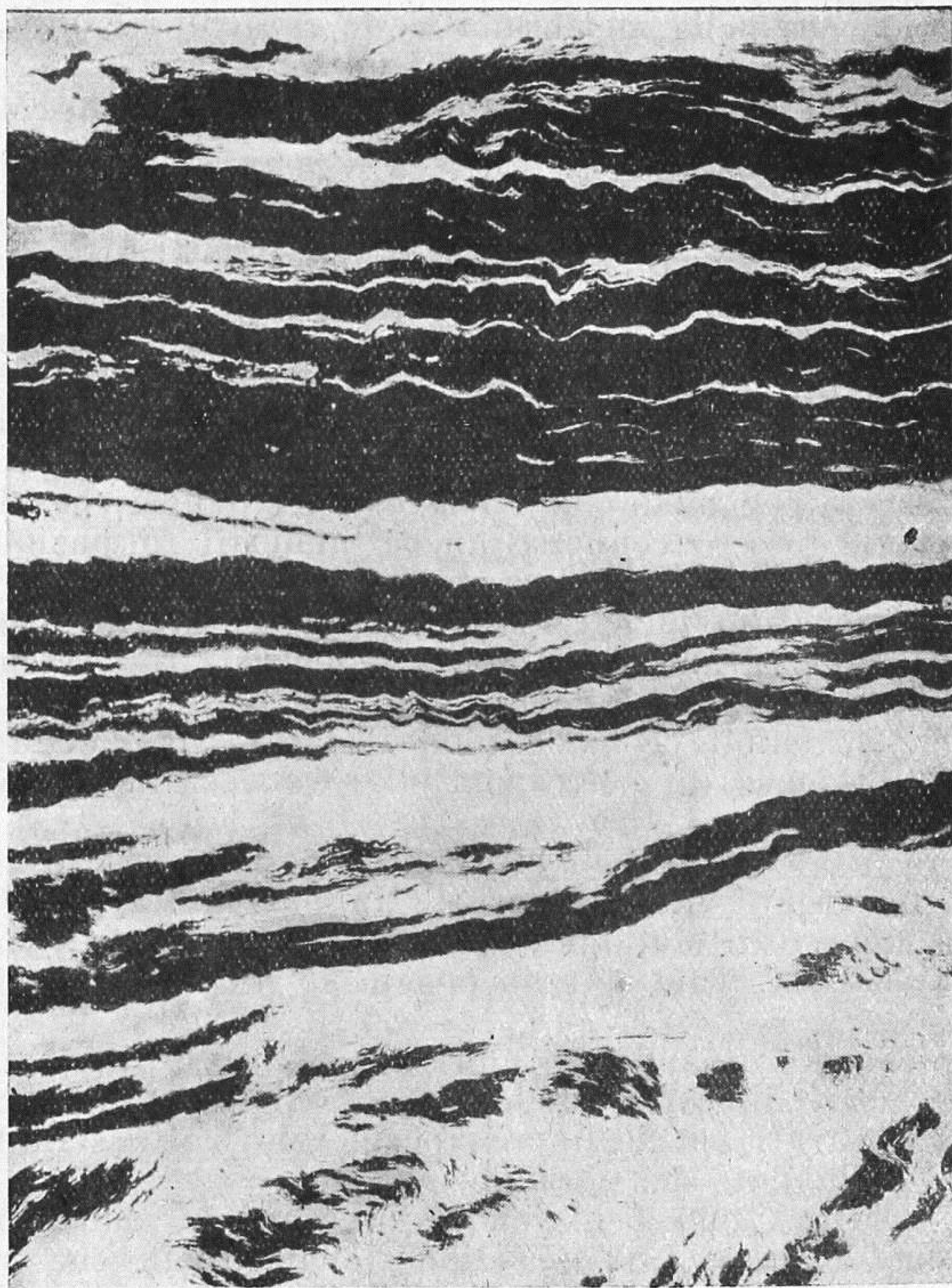
Foro di emergenza del meningocele anteriore.
Dilatazione del canale sacrale inferiore.



Superficie interna della cisti rivestita da epitelio piatto pluristratificato.
(Obb. 3; ocul. 3).



Fasci nervosi in sezione longitudinale e trasversa alternantisi con bande di connettivo nella parete della cisti.



Fasci nervosi colorati col Weigert. (Obb. 3; ocul. 3).

Il canale sacrale e il sacco durale, entro cui si aggrovigliano i cordoncini nervosi della coda equina, sono dilatati. Le radici nervose sono ben costituite. La porzione del filo terminale è regolarmente situata nell'interno dello sfondato. Risalendo più in alto, all'altezza della quarta lombare si trova il cono terminale del midollo. Alla sezione, la sostanza midollare appare normale e il canale centrale non è dilatato.

Un accurato esame della parete posteriore del rachide, nel tratto sacrococcigeo, rivela la scomparsa delle arcate dorsali delle ultime tre vertebre sacrali con la sostituzione di un tessuto fibroso cui aderisce esternamente il tessuto cicatriziale di neoformazione corrispondente alla zona operatoria.

Esame microscopico (Prof. Dionisi). — *Meningocele anteriore.* — L'esame microscopico della parete della cisti la dimostra costituita da tessuto fibroso denso, ricco di nuclei, solcato da ampi vasi sanguigni arteriosi e venosi, con endotelio alto ben sviluppato, e da spazi linfatici ben numerosi. Quà e là si trovano accumulati lobuli di grasso. Numerosi fasci nervosi riuniti per lo più in gruppi si rinvengono anche a far parte della parete e, nella sezione, vengono ora colpiti trasversalmente ora longitudinalmente.

In un tratto della parete si osserva nettamente distinta una grossa formazione laminare, che è in qualche tratto della forma del midollo, in cui si veggono cellule non stratificate ma sparse quà e là nella formazione stessa del tipo nevroglico. Questa ha l'aspetto, in altri tratti, come di una circonvoluzione di sostanza nervosa immessa in un connettivo ricco di cellule fusate. In tutti gli incurvamenti che tale lamina subisce, il connettivo la accompagna; essa è pure circondata da amplissimi vasi. In vicinanza di tale lamina si osservano inoltre delle formazioni nervose costituite da fibre nervose e da cellule gangliari, circondate da nuclei e da cellule simili a quelle delle cellule a mantello dei gangli spinali.

Si pensa perciò che nella membrana siano contenuti gangli, forse abbozzi di midollo e grasso, oltre a vasi sanguigni numerosi.

I lobuli di grasso sono molto diffusi nella parete, sopratutto intorno a vasi sanguigni.

Nella compagine del tessuto connettivo si rinvengono quà e là formazioni cistiche, le quali sono rivestite da un epitelio cilindrico. Sulle pareti cistiche sporgono lunghe e larghe papille, talora ramificate, rivestite tutte da epitelio cilindrico. Le cisti sono spesso riunite in gruppi e i tramezzi che le limitano possono subire processi atrofici in modo da formare grossissime cisti. Ora, non si può dire che tali formazioni siano in superficie in modo da potersi interpretare come epitelio del peritoneo, rivestente le pareti della cisti, in apparenza proveniente dal rachide, ma le più nette formazioni si trovano nello spessore della parete per modo che è suggestiva l'ipotesi che all'anomala formazione ectodermale fossero connesse anche anomali formazioni endodermali e che perciò, più che di una semplice spina bifida anteriore, si possa parlare di un tumore teratomatoso in cui fossero rappresentati l'ectoderma, il mesoderma con grandi abbozzi angioblastici e l'endoderma rappresentato nelle formazioni cistiche papillari. Che si possa trattare di una associazione dei due processi è anche sostenibile considerando il larghissimo sviluppo dei nervi, che, in base all'esperienza di molti, non si trova così frequentemente nel teratoma.

D'altra parte in alcune sezioni ci è stato possibile vedere un rivestimento epiteliare pluristratificato nella superficie interna della cisti, con tutti gli strati del corpo mucoso di Malpighi, con tutto lo strato basale, senza formazione di sostanza cornea. Tale epitelio poggia su un derma molto ricco di papille e di vasi.

Prodotti epidermici (glandole sudoripare, sebacee) non si notano.

L'esame dei nervi dimostra, nelle sezioni trasverse, un abbondante epinervio, ricco di infiltrati parvicellulari, perinervio molto sviluppato ed endonervio anche più sviluppato del normale.

Nelle fibre nervose sono benissimo conservate le guaine mieliniche per tutta la estensione del nervo, sia in sezione longitudinale che trasversa.

Non si constatano alterazioni neppure cilindrassili.
Le guaine di Schwann sono pure ben conservate.
Altri dettagli non si mettono in evidenza.

Meningocele posteriore. — Nella porzione posteriore si osserva — al disotto della pelle, ricca di glandole sudoripare e del sottocutaneo — la struttura della zona vasculosa, con sezioni trasverse di fasci nervosi senza alcuna speciale alterazione e tale da ricordare la nota struttura della zona epitelio-vasculosa.

Nel nostro caso sono da prendere in considerazione tre ordini di manifestazioni: il meningocele posteriore, il meningocele anteriore e la formazione teratomatosa che venne a complicare quest'ultima anomalia.

Dal lato scheletrico la regione sacrale può essere sede di malformazioni diverse. Posteriormente dalla semplice asimmetria dei fori sacrali e l'appiattimento della parete si può giungere fino alla mancanza completa di questa: a tale alterazione di sviluppo della parete posteriore — che, secondo Denucé, non esisterebbe che a titolo di complicazione di una malformazione midollare, rientrando così nella categoria dei meningoceli di tutte le altre porzioni del rachide — può far riscontro la formazione di una ernia degli involucri meningei, dei quali il cul di sacco inferiore può anche giungere a fuoriuscire attraverso l'hiatus sacralis (Berardi, Kirmisson, Braune, Schönborn, Komalewsky, Park, Holmes) senza la necessità di una fessura ossea propriamente detta.

Nel nostro caso la constatata soluzione di continuità nello spessore della parete posteriore del rachide spiega quindi agevolmente la formazione del meningocele posteriore osservato alla nascita nella nostra piccola paziente.

Senonchè a questo vizio di conformazizone venivano ad associarsi nella corrispondente regione anteriore del sacro delle alterazioni tali da stabilire un complesso morboso che dal lato anatomo-patologico e soprattutto clinico riveste una certa importanza.

Ora, se noi rivediamo la letteratura riguardante il meningocele sacrale anteriore constatiamo che mentre i fatti di spina bifida anteriore sono relativamente rari, tanto che il Ruysch ne contestò completamente la possibilità, in quasi tutti i casi coesiste una spina bifida posteriore (Denucé). Inoltre, nella regione sacrale l'aspetto della spina bifida anteriore riveste quasi sempre caratteri tutt'affatto speciali: quivi la fessura, quasi sempre di dimensioni più ristrette, anzichè risultare dalla divisione di corpi vertebrali, si ritrova ordinariamente ai lati dei corpi medesimi (casi di Hungemberger, di Emmet, ecc.), potendo essere costituita (Denucé) dalla riunione di due o tre fori sacrali anteriori di uno stesso lato e accompagnata, o meno, in tali casi ad un difetto di sviluppo della metà corrispondente dei corpi vertebrali. A sua volta tale fessura, che può essere così ristretta da rimanere vuota e per così dire virtuale, può, a seconda della sua ampiezza, dare passaggio in diverso modo alle parti molli intrarachidee. A questo meccanismo di formazione corrispondono appunto i casi di meningocele anteriore descritti da Hungemberger, Kroner, Marchand, Emmet ed altri.

Nel nostro caso, mentre non possiamo trascurare di mettere a confronto

la complessità del disturbo di ossificazione, riscontrato a carico del segmento sacrale inferiore, colla nozione della notevole varietà delle forme di ernia provenienti dall'interno di questo tratto del canale rachideo, ci appare logico supporre che il sacco anteriore degli elementi endorachidei abbia fatto ernia attraverso la fessura risultante dalla riunione dei due fori sacrali anteriori, fessura a cui non a caso si associavano l'anomala conformazione del corpo vertebrale corrispondente, il difetto di posizione dell'estremità coccigea e la formazione blastomatosa di cui più sotto diremo.

Quali le cause del disturbo di ossificazione e della corrispondente formazione del meningocele bilaterale?

Muscatello parla di arresto di formazione, di mancanza di energia, di aplasia di cui la causa ci sfugge come ci sfugge la causa di molte aplasie; Reklingausen, più che a un difetto nell'energia di crescenza, pensa a disturbi meccanici sopravvenuti al primo periodo della vita embrionale. Altrettanto disparate sono in proposito le vedute degli altri autori.

In generale si ammette l'esistenza di un disturbo generale dell'abbozzo primitivo, o, in altre parole (Denucé), che la malformazione sia il risultato di una deviazione primitiva imposta al processo normale dell'evoluzione embrionaria. Tenendo allora conto della evoluzione dei differenti segmenti del rachide, il quale come si sa si sviluppa per mezzo di due abbozzi laterali che si riuniscono nella linea mediana prima per la loro parte anteriore e poi per quella posteriore — su un piano quindi analogo a quello dell'abbozzo midollare — è probabile che il disturbo nella sutura che ha investito entrambi gli abbozzi laterali abbia maggiormente colpito gli archi posteriori che sono le ultime parti del rachide a svilupparsi.

Rimane adesso a trattare della complicazione teratomatosa, su cui ci limitiamo a brevi considerazioni.

Tra le malformazioni congenite della regione sacro-coccigea, concomitanti a quelle descritte, localizzate nella loro vicinanza e che come esse ripetono l'origine dal disturbo di sviluppo del tubo midollare, stanno i teratomi. Di essi abbiamo parlato in principio trattando della questione dei tumori congeniti della regione sacro-coccigea, la quale è stata ampiamente studiata dal punto di vista istogenetico e anatomo-patologico sopratutto per opera di Reklingausen, Muscatello, Calbet, Lannelongue, Alhefeld, Lussena, Borst, Hennig, De Vecchi, Lunghetti, Barbacci, Fabris, Rubbiani. Anzi, come afferma quest'ultimo autore, lo studio di tale capitolo si è particolarmente approfondito su una delle varietà di questi tumori, i teratomi cistici, che riconoscendo nel loro meccanismo genetico cause diverse hanno sugli altri della regione una indiscutibile preponderanza numerica.

Nella sua pregevole opera sulla spina bifida inoltre Denucé dedica un lungo capitolo sulla embriogenia di questa malformazione e sulla teratogenia in genere.

Dovendo indagare sul meccanismo etiopatogenetico di questa associazione morbosa riscontrata nella nostra piccola paziente dovremmo affrontare un problema di una vastissima complessità, su cui molto si è discusso e molto si

discute ancora (Lunghetti), senza che uno spiraglio di luce emani dalle molteplici teorie antiche e moderne.

Tralasciando, per brevità, le facili considerazioni cliniche del nostro caso e limitandoci pertanto alle conclusioni dedotte dall'esame isto-patologico (1), « si può ritenere con ogni verosimiglianza che alla spina bifida posteriore ed anteriore si sia associata, con massimo sviluppo nella sacca anteriore, una formazione teratomatosa che consta di derivati ectodermici (gangli nervosi e nervi, oltre l'epitelio piatto pluristratificato, senza formazione di sostanza cornea, costituente la parete della cisti anteriore); di derivati mesodermici (tessuto connettivo fibroso con ricchezza notevole di tessuto angioblastico) e produzioni endodermali, dimostrate da cisti rivestite da epitelio cilindrico in gran parte papillare (abbozzo intestinale?) ».

IV.

OSPEDALE POLICLINICO UMBERTO I - IV PADIGLIONE DI MEDICINA
Primario: Prof. GIULIO GALLI

Setticemia meningococcica con meningite tardiva. Esito in guarigione

per il dott. GIULIO STIRPE, assistente.

B. O., anni 26, meccanico, celibe, proviene da Roma; abita sulla Via Nomentana, presso la Chiesa di S. Agnese.

Figlio unico; ambedue i genitori sono viventi e sani; la madre non ha avuto aborti.

Beve poco, fuma qualche sigaretta al giorno, nega di aver contratto lues ed altre malattie veneree.

Durante la guerra, nel 1918, trovandosi sul basso Piave, contrasse febbri intermittenti diagnosticate malariche, che scomparvero dopo circa un mese di durata, in seguito a cure chininiche.

La malattia per la quale il paziente ricovera in Ospedale, iniziò circa un mese fa, con un accesso di febbre altissima, insorto improvvisamente mentre l'infermo trovavasi in pieno benessere, con forte brivido, e caduto dopo circa dieci ore di durata con notevole sudorazione. Gli accessi febbrili si ripeterono poi sempre coi medesimi caratteri, insorgendo regolarmente a giorni alterni, finchè circa dieci giorni or sono scomparvero; il paziente aveva praticato cure chininiche, alle quali attribuì lo sfebbramento. Sospese tali cure, 5 giorni or sono ebbe un nuovo accesso di febbre elevata preceduta da brivido, che decadde con sudore dopo circa sedici ore di durata. L'accesso si ripetè per altre due volte nei giorni successivi, simile al precedente nell'insorgenza, nella crisi, e press'a poco nella durata. Negli ultimi accessi l'infermo notò la comparsa di dolori abbastanza vivi alle articolazioni tibio-tarsiche e delle due ginocchia, e di un certo grado di cefalea; non ha mai notato la presenza di eruzioni cutanee, non ha avuto epistassi; l'alvo si è mantenuto sempre piuttosto regolare.

Entra in Ospedale il giorno 10 settembre alle ore 12 antimeridiane con temperatura a 40°,5; l'accesso in atto si è iniziato alle ore sei del mattino del giorno stesso.

---

(1) Tali conclusioni sono state dettate dal Prof. Dionisi, Direttore del R. Istituto di Anatomia patologica di Roma, cui esprimiamo la nostra vivissima gratitudine.

Esame obiettivo. — Individuo di costituzione scheletrica regolare, con masse muscolari discretamente sviluppate ed abbastanza toniche; pannicolo adiposo sottocutaneo scarso, colorito bruno-pallido, mucose visibili poco colorate.

Assenza di edemi, non sono visibili esantemi. Lingua umida, leggermente e diffusamente patinosa su tutta la sua superficie. Faringe ed archi palatini arrossati.

Temperatura: 37.1; polso ritmico, eguale, pressione un po' bassa, frequenza 70; respirazione 20.

Apparato linfoghiandolare; scarse ghiandole nelle stazioni latero-cervicali ed inguino-crurali; scarse ascellari del volume di un pisello; non epitrocleari.

Pupille eguali, di media ampiezza, normalmente reagenti alla luce ed all'accomodazione. Rotulei presenti, piuttosto vivaci.

Torace ben conformato, simmetrico, le due metà si espandono bene ed egualmente. Apici ad eguale altezza, circa mezzo centimetro sotto la prominente, diametri cucullari eguali d'ambo i lati; margini polmonari inferiori a livello della decima dorsale, si espandono bene nelle inspirazioni profonde. Suono chiaro ed eguale d'ambo i lati alla percussione dei due emitoraci sia anteriormente che posteriormente. F. v.t. trasmesso bene ovunque. All'ascoltazione murmure vescicolare, accompagnato da qualche ronco diffuso su ambedue gli emitoraci.

Cuore: Punta nel quinto spazio, un dito all'interno dell'emiclaveare; il confine sinistro del cuore non appare ingrandito alla percussione; il confine destro sulla margino-sternale destra. Non risulta ingrandita l'aia retrosternale dei grossi vasi. Alla ascoltazione i toni sono netti, e non si rilevano rumori aggiunti.

Addome di volume e forma normale, trattabile, indolente su tutti i quadranti, non meteorico.

Fegato: Limite superiore alla sesta costola (ottusità assoluta) sul prolungamento della linea emiclaveare, in basso si palpa il margine inferiore a un dito e mezzo dall'arco costale, sul prolungamento della emiclaveare medesima.

Milza: limite superiore al settimo spazio intercostale sull'ascellare media; il margine inferiore si palpa a circa un dito dall'arco costale, aumentato di consistenza, sul prolungamento dell'ascellare anteriore.

L'esame neurologico non rivela alterazioni a carico dei nervi cranici, non dei riflessi; normale è la motilità attiva e passiva degli arti superiori e inferiori, presente la sensibilità superficiale e profonda, indolenti i nervi alla compressione, indolente la regione nucale, liberi i movimenti del collo in tutti i sensi; non Kernig. Nulla a carico dei nervi specifici. Si provoca dolore alla pressione sulla linea articolare in corrispondenza delle articolazioni tibio-tarsiche e delle due ginocchia; le regioni articolari sono però obiettivamente normali; non si rileva in esse tumefazione, non iperemia nè aumento del calore cutaneo.

L'esame delle urine è chimicamente e microscopicamente negativo

L'esame del sangue è negativo per la malaria.

La reazione di Wassermann negativa.

Le sierodiagnosi per tifo, paratifi, melitense, negative.

L'esame del sangue dà il seguente risultato: Globuli rossi 4.000.000. Leucociti 12.000; valore globulare 0,87.

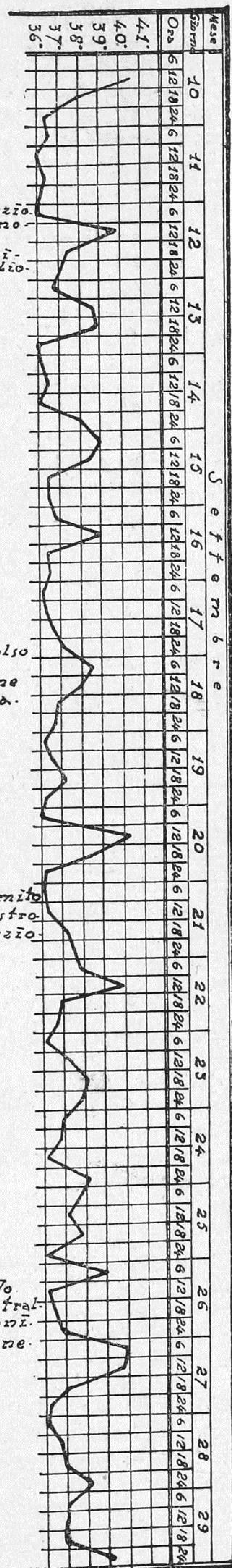
Formula leucocitaria: Polinucleari neutrofili 64 %; eosinofili 1 %; basofili 0 %; linfociti 19 %; monociti 8 %; forme di passaggio 6 %.

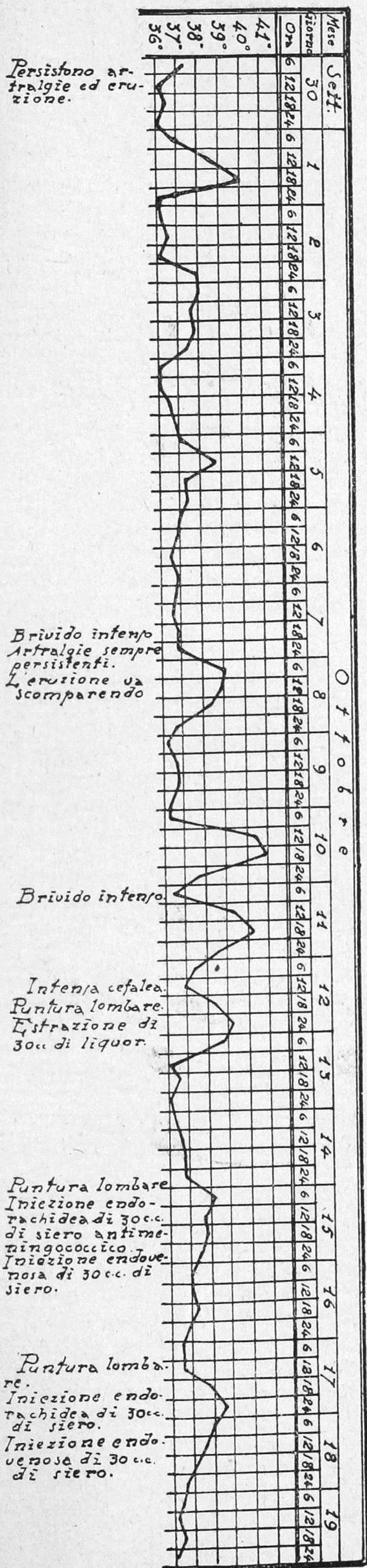
Cutireazione negativa dopo 24 ore (Alt. Tub. Kock 20 %).

*
* *

Il decorso successivo nella degenza in Ospedale, l'andamento della curva termica, i fenomeni clinici più salienti che vennero successivamente manifestandosi, sono riassunti nella grafica annessa.

In Ospedale il decorso clinico si veniva svolgendo simile a quello che già aveva notato l'infermo nel rendere la propria anamnesi; accessi febbrili della durata media di 12-14 ore, insorgenti ora a giorni alterni, ora quotidianamente, per lo più preceduti da brivido intenso, e quasi sempre decadenti con su-


B.O. a. 26 - Setticemia meningococcica -
Mese
Giorno
Ora
41°
40°
39°
38°
37°
36°
Settembre
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
Brivido eruzione papulo-nodosa.
Artralgie ginocchia e tibio-tarsiche.
Artralgia polso destro.
Nuova eruzione papulo nodosa.
Artralgie gomito destro e sinistro.
Persiste l'eruzione.
Forte brivido.
Persistono artralgie ed eruzioni.
Nuova eruzione.


Mese
Giorno
Ora
41°
40°
39°
38°
37°
36°
Sett. 30
Ottobre
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
Persistono artralgie ed eruzione.
Brivido intenso
Artralgie sempre persistenti.
L'eruzione va scomparendo
Brivido intenso
Intensa cefalea.
Puntura lombare.
Estrazione di 30cc di liquor.
Puntura lombare
Iniezione endorachidea di 30 c.c. di siero antimeningococcico.
Iniezione endovenosa di 30 c.c. di siero.
Puntura lombare.
Iniezione endorachidea di 30 c.c. di siero.
Iniezione endovenosa di 30 c.c. di siero.

dore. Una cura chininica di prova, fatta praticare all'infermo nei primi giorni di degenza in ospedale per bocca prima, per iniezioni poi, non aveva altro risultato che quello di far diminuire di un grado, un grado e mezzo la temperatura massima febbrile.

Il giorno 12 settembre, durante il primo accesso avuto dall'infermo in ospedale, fu notata l'apparizione sulla cute degli arti superiori e inferiori, in sede estensoria, di piccole chiazze di colore roseo scuro della grandezza di una lente o poco più, talune rilevate sulla superficie cutanea, altre quasi pianeggianti; alcune di esse alla palpazione apparivano come dei nodicini del volume di un grano di canapa o di un piccolo pisello, aventi sede nel derma.

Tali elementi occupavano il terzo medio e inferiore delle due coscie anteriormente, la regione anteriore delle due ginocchia, il terzo superiore e medio delle due gambe (regioni antero-esterne) per gli arti inferiori; il terzo inferiore delle due braccia, posteriormente, le regioni posteriori dei due gomiti, le superfici posteriori dei due avambracci, per gli arti superiori. Gli elementi erano piuttosto scarsi, e disseminati; non si riscontravano sulla cute del tronco, del collo, del volto. Persistevano le artralgie già notate all'entrata del l'infermo in Reparto senza reperto obiettivo nelle articolazioni affette.

Il giorno 18 settembre il malato si lamentò anche di un dolore all'articolazione del polso destro senza alcun reperto obiettivo a carico dell'articolazione stessa, salvo un dolore alla pressione sulla linea articolare.

L'eruzione descritta impallidiva notevolmente nell'intervallo tra un accesso e l'altro, per ricomparire arricchita spesso di nuovi elementi negli accessi successivi. Durante un nuovo accesso febbrile insorto il giorno 20 settembre, il malato si lamentò anche di un dolore all'articolazione del gomito sinistro.

La febbre intanto persisteva sempre, a tipo nettamente intermittente, nuovi esami di sangue risultavano negativi per parassiti malarici; l'esame degli organi interni si manteneva sempre negativo, fatta eccezione del modico tumor di fegato e di milza, già notato all'ingresso del paziente in ospedale. Una emocultura praticata in brodo il giorno 23 settembre dava risultato negativo; la reazione di Widal invece, ripetuta il giorno 25 settembre per tifo e paratifi, dava netta l'agglutinazione per il bacillo del tifo fino al limite 1: 100; la reazione di agglutinazione per il micrococco melitense risultava di nuovo negativa.

L'infermo intanto si andava anemizzando, ed un esame di sangue praticato il giorno 27 settembre dava: globuli rossi: 3.200.000; H. b. 0,55. Valore globulare 0,86. Leucociti 12.500. Formula: Polinucleati neutrofili 66 %; eosinofili, basofili 0 %; linfociti 20 %; monociti 9 %; forme di passaggio 7 %.

Persisteva intanto l'eruzione, sempre ben evidente durante gli accessi febbrili, e sempre vive le artralgie affettanti, ora simultaneamente, ora separatamente, le articolazioni delle due ginocchia, dei due gomiti, le due tibio-tarsiche, ed il polso di destra.

La reazione di Widal praticata il giorno 5 ottobre non dava più luogo ad agglutinazione per il bacillo del tifo e per i paratifi A e B.

Una nuova semina di sangue del malato in brodo-ascite risultava sterile; una nuova cultura praticata qualche giorno appresso falliva per inquinamento del materiale.

Intanto gli accessi febbrili si ripetevano a giorni alterni raggiungendo però massimi di temperatura minori, gli elementi eruttivi andavano impallidendo e scomparendo, le artralgie si attenuavano, ma comparivano dolori ai muscoli delle coscie, delle gambe, delle braccia, spontanei, ed alla palpazione.

Il giorno 10, 11, 12 ottobre, l'infermo ebbe tre accessi particolarmente intensi, preceduti da brivido prolungato, con massimi febbrili notevolmente elevati (sui 41°). In tale periodo cominciò a lamentarsi di cefalea intensa; si notò un lieve grado di rigidità nucale e Kernig appena accennato; persistevano i dolori vivi spontanei ed alla palpazione delle masse muscolari delle due braccia, delle due coscie e delle gambe. Non vomito, non dermografismo; il ritmo cardiaco era piuttosto raro nei rapporti colla temperatura.

Si procedette alla puntura lombare, e questa diede esito a liquor a pressione elevatissima (zampillo), torbido, del quale furono estratti 30 cc.

La Nonne-Apelt era positiva; l'albumina dell'1,50 per mille; nel sedimento

si notavano numerosi leucociti polinucleari ben conservati, linfociti in numero discreto, qualche mononucleare, e una discreta quantità di cocchi disposti a grano di caffè, intra- ed extracellulari, Gramnegativi. Alcune semine eseguite con tale liquor in piastre contenenti agar-ascite, davano sviluppo, dopo 24 ore, a piccole colonie arrotondate, trasparenti, un po' rilevate, di colorito grigiastro, dalle quali si allestivano degli strisci che venivano colorati ed esaminati microscopicamente, in cui si rilevavano numerosi diplococchi a grano di caffè, Gram-negativi, di dimensioni diverse.

Il giorno 15, durante un nuovo accesso febbrile si procedeva ancora alla puntura lombare; questa volta il liquor fuoriusciva a pressione minore, ma a gocce ravvicinate, e sempre notevolmente torbido, la Nonne-Apelt era positiva, il contenuto di albumina sempre notevolmente aumentato, e nel sedimento si notavano numerosi linfociti e polinucleari e discreta quantità di diplococchi Gram-negativi extra- ed intracellulari. Di tale liquor si estraevano 25 cc. e si iniettavano nello speco 30 cc. di siero antimeningococcico polivalente dell'I. S. M. Altri 30 cc. del medesimo siero si iniettavano all'infermo per via endovenosa.

Il giorno 16 decorreva in apiressia quasi completa, il malato si sentiva notevolmente sollevato, la cefalea era quasi scomparsa; persisteva solo una lieve limitazione dei movimenti della nuca in flessione. Si ripeteva l'iniezione endovenosa di 30 cc. di siero antimeningococcico.

Il giorno 17 si aveva un nuovo accesso febbrile con massimi di temperatura non molto elevati, che si protraeva per quasi tutto il giorno 18. Si praticava la puntura lombare estraendo liquor a pressione normale; lievemente torbido, con Nonne-Apelt positiva, albumina 0,75 per mille, sedimento: discreta quantità di linfociti e mononucleari, scarsi polinucleari, scarsissimi diplococchi extra- e intracellulari Gram-negativi. Si ripeteva l'iniezione endorachidea di 30 cc. di siero antimeningococcico, e si praticava una iniezione intramuscolare di altri 30 cc. del siero medesimo.

Il giorno successivo si ripeteva un'iniezione intramuscolare di 30 cc. di siero.

A questo punto compariva una eruzione di orticaria diffusa sulla superficie cutanea degli arti superiori e inferiori e del tronco.

L'infermo però si sentiva notevolmente sollevato, la cefalea era scomparsa, scomparsa la rigidità nucale; assente il Kernig, i dolori articolari e le mialgie; una puntura lombare praticata il giorno 20 ottobre, dava esito a liquor a pressione normale, quasi completamente limpido, con Nonne appena lievemente positiva, albumina 0,50 per mille; sedimento: scarsi linfociti, rari polinucleari, assenza di meningococchi.

Il miglioramento notato persistette sempre, accessi febbrili non si ripresentarono più, e circa un mese dopo il malato potè lasciare l'ospedale completamente guarito e in condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione notevolmente buone.

* * *

Ho creduto utile l'illustrazione anche di questo caso di setticemia meningococcica, perchè si tratta di una malattia certamente rara e che presenta in ogni modo difficoltà notevoli di diagnosi.

E ciò non perchè la forma sia poco conosciuta dal punto di vista nosografico; il quadro nosologico è ormai bene stabilito, la sintomatologia descritta in tutti i suoi particolari e nelle sue varianti; eppure all'atto pratico quante difficoltà da superare, quanti problemi da risolvere, di fronte ad una malattia che può mentire, col prevalere dell'uno o dell'altro dei suoi sintomi, altre affezioni, e che spesso il medico, specialmente pratico, si trova a dovere identificare per la prima volta.

I dati riguardanti il nostro caso che dovevano prevalere nell'imporre il problema diagnostico, erano i seguenti: malattia caratterizzata da febbre in

termittente, a tipo malarico, insorgente ora quotidianamente, ora più spesso a giorni alterni, da artralgie, senza reperto obiettivo a carico delle varie articolazioni, da un esantema papulo-nodoso scarso per numero di elementi con modica tumefazione della milza e lieve ingrandimento del fegato; negativi i dati riguardanti gli altri organi. L'anamnesi, il criterio epidemiologico, il criterio ex iuvantibus sul quale il malato richiamava l'attenzione del medico (aveva praticato a casa cure chininiche ottenendo uno sfebbramento durato circa cinque giorni; le febbri erano ricomparse avendo il malato sospeso le cure chininiche), inoltre l'ingrandimento della milza e del fegato, potevano ingannare a prima vista sulla natura vera del processo febbrile.

Ma la negatività del reperto negli esami di sangue praticati ripetutamente, il fallire di cure chininiche energiche che facemmo praticare all'infermo nei primi giorni della sua degenza in Ospedale, la presenza di un esantema papulonodoso che potemmo notare sulla cute degli arti superiori e inferiori in corrispondenza del primo accesso febbrile avuto dal malato in reparto, contrastavano tanto con l'ipotesi di una infezione malarica, che questa fu subito abbandonata.

A favore dell'ipotesi di una infezione melitense erano la lunga evoluzione, le artropatie, ma contrastavano il tipo della febbre, l'eruzione cutanea, la negatività dell'emocultura e della siero-agglutinazione per il germe specifico.

A favore di una sepsi tifica era la sierodiagnosi per il bacillo del tifo, riuscita positiva il giorno 25 settembre, nel rapporto 1:100, ma contrastavano singolarmente i caratteri della curva termica, i caratteri e la sede dell'esantema, l'evoluzione morbosa, l'assenza dei sintomi intestinali del tifo, e sopratutto la leucocitosi. Diffidammo della positività della sierodiagnosi, che fu poi scoperto esser dovuta a difetto inerente allo stipite di bacilli usato, e che scomparve quando tale stipite venne sostituito con altro ben controllato.

L'ipotesi di una lues era resa poco probabile dall'assenza assoluta di qualsiasi dato anamnestico, di ogni altra manifestazione recente o lontana, dalla negatività della reazione di Wassermann e dai caratteri dell'esantema che differivano dall'esantema luetico e per il colorito e per la distribuzione.

Contro l'ipotesi possibile di una setticemia tubercolare deponevano se non la negatività della cutireazione alla tubercolina, dato che questa fu praticata in trentesima giornata di malattia, la negatività dell'esame del torace, dei precedenti familiari e personali; il tipo della febbre; le artralgie, i caratteri della eruzione non erano contrarii in senso assoluto a tale forma. Nè si poteva pensare ad una endocardite maligna lenta, in assenza di sintomi cardiaci e di fenomeni embolici, se pure tutti gli altri sintomi potevano accordarsi con tale forma.

Bisognava dunque pensare ad una setticemia, di cui il germe non era ancora noto, e doveva essere ricercato ed identificato; e a tale scopo furono orientate tutte le ricerche; senonchè le prime emoculture praticate, fallirono o risultarono sterili: e solo dopo un mese di degenza dell'infermo in Ospedale, quando la cefalea intensa, più che i fenomeni meningei, che erano appena accennati, indussero a praticare la puntura lombare, la forma morbosa potè essere conosciuta e identificata.

*
* *

Il nostro malato, dunque, rappresenta un caso tipico di setticemia meningococcica con localizzazione meningea tardiva.

Passando ora ad una rapida analisi dei sintomi in confronto di quelli notati in casi consimili nella letteratura, dobbiamo rilevare:

« La febbre nel nostro caso assunse un tipo nettamente intermittente ed abbastanza regolare a forma malarica, com'è stato notato in numerosi altri casi da Liebermeister, Oettinger, Chevrel e Bourdinière, Ribierre, Sainton, Sergent, Pruvost, Bordet, Netter, ecc. In altri casi invece furono notati altri tipi di febbre: continuo-remittente, intermittente irregolare, continuo prima, poi fortemente remittente o intermittente.

L'esantema, scarso per numero di elementi, ricordava, sebbene costituito da elementi di dimensioni minori, quello dell'eritema nodoso, come hanno notato in altri casi il Monziolos e il Loiseleur. Tale forma di esantema non è frequente: altri tipi sono invece ricordati dai varii autori come più facili a riscontrarsi; l'esantema eritematoso, e soprattutto l'emorragico, e in casi più rari l'esantema pustoloso, l'esantema a tipo di eritema polimorfo, di eritema essudativo multiforme, l'esantema ecchimotico. Ad ogni modo, sebbene dai più si ritenga la porpora come l'elemento fondamentale dell'esantema meningococcico, nel nostro caso in nessuno degli elementi eruttivi osservammo l'accenno ad emorragie.

La diffusione, descritta, per lo più vasta, era invece nel nostro caso, assai modesta; gli elementi scarsi per numero, occupavano le regioni estensorie degli arti superiori e inferiori, risparmiavano il tronco, il collo e la faccia.

L'esantema insorge in genere nei primi giorni della malattia, nel nostro caso fu osservato in 32ª giornata; è molto probabile ch'esso fosse apparso assai prima; solo il malato non vi aveva mai richiamato l'attenzione e fu solo nella degenza in Ospedale ch'esso venne scoperto.

Le manifestazioni articolari assunsero il carattere di artralgie senza vera e propria localizzazione articolare, com'è rilevato nel massimo numero dei casi descritti di setticemia meningococcica.

La sindrome meningea nel nostro caso fu di vera e propria meningite tardiva alla sepsi meningococcica. Si può affermarlo per il reperto del liquor che presentava tutti i caratteri di un liquido infiammatorio e conteneva i meningococchi, sebbene la sindrome clinica meningitica fosse appena accennata.

Le prove di agglutinazione col siero del malato, la reazione di deviazione del complemento, la precipito-reazione col liquor non furono eseguite. Così pure non si potè procedere all'identificazione dello stipite del meningococco isolato secondo i paradigmi del Gordon, del Dopter, del Nicolle, per mancanza dei varii sieri specifici che ci fu impossibile procurarci.

Ciò nonostante, la cura che fummo costretti a praticare col siero antimeningococcico misto per via endorachidea ed endovenosa, e non col siero specifico per lo stipite di meningococco eventualmente isolato, come sarebbe stato di gran lunga preferibile, portò indubbiamente ad un netto miglioramento quasi istantaneo ed alla guarigione rapida colla scomparsa della febbre e di

ogni alterazione del liquor in pochi giorni di cura; la quantità iniettata complessivamente fu di 180 cmc.

Questo fatto non trova riscontro in molti casi pubblicati precedentemente.

*
* *

Ringrazio vivamente il mio Primario, prof. Galli, per avermi concesso l'illustrazione di questo caso.

BIBLIOGRAFIA.

AIME e CHENE. Paris Méd., 1918, 8, pag. 118.
ANDREWES. Lancet, 28 aprile 1906.
ARONSON. Deut. med. Woch., 1915, n. 30.
BENDA. Berl. klin. Woch., 1916, p. 441.
BEZANÇON e GUSMANN. Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1917, pag. 12023.
BOIDIN e WEISSENBACH. Presse Méd., 1916.
BOLAFFI A. Policlinico, Sez. medica, 1920, n. 2, pag. 74.
CALDAROLA. Annali d'igiene, 1920, n. 1-2.
CKEVREL e BOURDINIÈRE. Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1920, n. 24.
COLFS. Lancet, 1915, pag. 750.
DOPTER. Bull. Soc. méd. Hôp., 1908.
ID. Paris Méd., 12 ottobre 1912.
DOPTER et SACQUÉPÉE. *Précis de Bactériologie*, 1914.
DUPRÈS. Congrès de Lyon, 1894.
FERRIO e MORPURGO. Archivio Scienze Mediche, Torino 1917, n. 4.
FOLLET e SACQUÉPÉE. Presse Médicale, 20 gennaio 1906.
GORDON. Journ. of Hyg., 1918, t. XVII, pag. 220.
GORDON e MARRAY. Journ. Roy Ann. Med. Corp., 1915, I, XXV, pag. 411.
HERRICK. Arch. of int. Med., 1918, pag. 541.
ID. Ibid., 1919, pag. 409.
JÄGER. *Die epidemische Meningitis als Heeresseuche*, 1901.
LANCELIN. Presse Méd., 1917.
LINGELSHEIM. Deut. med. Woch., 1905.
MARCHIAFAVA e CELLI. Gazz. Ospedali, 1884.
MARIE. Bull. et Mém. Soc. méd Hôp. Paris, 1917, pag. 259.
MARTINIE ROHDE. Berl. kl. Woch., 1905, n. 32, pag. 997.
MONZIOLOS e LOISELEUR. Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1910.
NETTER. Presse Méd., 1918, n. 50.
NETTER, SOLANIER, WOLFRON. C. R. Soc. Biol., 1916, pag. 973.
NICOLLE, JOUAN et DEBAIN. Ann. Inst. Pasteur, 1919, n. 4.
OETTINGER, MARIE e BARON. Presse Méd., 1913.
OSLER. Boston méd. and terapie Journ., 1898.
PICK. Deut. med. Woch., 1918, n. 33.
PONTANO e TRENTI. Policlinico, Sez. medica, anno 1921, n. 1.
PORTRET. *Les Méningococcemies*. Thèse de Doctorat. Paris, 1912.
RIBIERRE, HÉBERT et BOCH. Ann. de Méd., 1919, n. 5, pag. 341.
RUSSEL. Arch. int. Méd., 1915, pag. 515.
SAINTON. Paris Méd., 1918-1920, n. 87, pag. 1385.
SCHOTTMÜLLER. Münch. med. Woch., 1905, pag. 1617.
SCHULTZE. Congresso di medicina tedesco, 1887.
TRIBOULET, DEPRÉ et PARAF. Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1912, n. 28.
UMBER. Med. Klin., 1915, n. 7.
VARISCO. Riv. Crit. Clin. Med., 1920, n. 17-18.
WADSWORT. The Arch. of int. Med., 1919, V, 23, n. 3, pag. 269.
WIDAL et BRISSAUD. San. Méd., 1909, n. 10, pag. 115.

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1° Giugno 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 6)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Milano.
Direttore: prof. Luigi Zoja

Splenomegalia emolitica con anemia a tipo pernicioso.

Crisi emolitica da trasfusione di sangue - Esito felice della splenectomia.

Dott. Enrico Greppi.

(*Continuazione e fine; v. num. prec.*).

Frattanto il rapido peggioramento manifestatosi durante i primi tempi della degenza in Clinica a carico dello stato del sangue e delle condizioni generali imponeva il quesito pratico della prognosi e della terapia.

La malattia si dimostrava grave sotto ogni aspetto: l'entità delle alterazioni quantitative e qualitative del sangue e degli organi emopoietici, la durata del processo, la crisi in atto. In base all'esperienza clinica su queste sindromi, che ne insegna l'esito infausto inevitabile dopo un periodo generalmente non superiore a tre-quattro anni, preceduto da un'ultima grave crisi di anemia; in vista sopratutto della natura maligna del processo di mielopatia, non si poteva trarre che una prognosi sfavorevole a breve distanza.

D'altra parte davanti ad un caso di Anemia emolitica splenomegalica si era portati a considerare il pro e il contro della splenectomia. Anche sotto questo aspetto, naturalmente, la presenza delle manifestazioni ematiche a tipo pernicioso rappresentava l'argomento contrario e negativo. L'operazione non sembrava lasciar sperare in un esito brillante e radicale come suole avvenire nelle forme spleno-emolitiche benigne, cioè nell'Ittero emolitico più o meno

conclamato: era prudente aspettarsi non più di quel miglioramento spesso notevole ma momentaneo che si vede seguire all'intervento nelle Anemie perniciose, che ricorda e ripete in certo modo le remissioni spontanee così frequenti.

È vero che, per l'esperienza compiuta nei tempi recenti, sono appunto le forme splenomegaliche della Perniciosa quelle che risentono i benefici più sensibili dall'operazione; e che nella letteratura compaiono sindromi a tipo intermedio come quelle qui riferite, in cui si è verificata la scomparsa completa e duratura del quadro perniciosiforme. Ma nel nostro paziente l'anemia grave, con i segni della profonda alterazione nella emopoiesi, si accompagnava ad uno scadimento ormai molto accentuato dello stato generale, un'astenia marcata, una compromissione del cuore che mostrava segni di pregressa pericardite e di debolezza del miocardio. Si comprende perciò l'esitazione dei medici davanti al rischioso problema dell'intervento operatorio.

Si è pensato allora alla *trasfusione di sangue.*

L'opportunità di questo atto appariva sotto il duplice aspetto di un tentativo terapeutico contro la malattia sanguigna e di un mezzo ricostituente in senso lato, capace cioè di reintegrare le forze e la resistenza del soggetto alla vigilia di un'eventuale operazione di splenectomia. Due criteri in piena armonia con quanto risulta dal rifiorire di studi e di applicazioni che si è sviluppato in questi ultimi anni intorno alla trasfusione, e che ne ha dimostrato il valore anche nel campo medico. A dire il vero, le speranze sull'efficacia della trasfusione sanguigna nelle Emopatie primitive non trovano molto incoraggiamento alla prova dei fatti, poichè è raro il caso di guarigioni vere e durature sopratutto tra le Anemie perniciose: più netto è il vantaggio nelle anemie settiche e nelle sindromi aplastico-emorragiche. Però la ricca esperienza compiuta nel morbo del Biermer ha dimostrato chiaramente che con trasfusioni ripetute in serie, in casi di media gravità, non di rado si producono remissioni molto notevoli nello stato anemico e lunghe soste nel progresso della malattia, più di quanto si suole osservare per effetto delle altre cure chimiche e biologiche come per es. l'arsenico, le proteine, ecc. (Weicksel, Zuccola, Gross, ecc.).

In pratica, in presenza di un caso di anemia grave di origine oscura, e nonostante i segni di pervertita funzione midollare, è buona regola proporre e tentare la trasfusione di sangue come mezzo terapeutico che può dare benefici apprezzabili. Come fattore ausiliario e preparatorio per la splenectomia, la trasfusione è raccomandata caldamente da medici e chirurghi ogni qualvolta si tenti l'intervento in sindromi anemiche di una certa gravità: lo scopo è quello di restaurare il più possibile la crasi sanguigna prima e dopo l'operazione, e la pratica dimostra una tolleranza notevole dei pazienti così trattati verso il traumatismo chirurgico. Anche nei casi di anemie splenomegaliche gravi il consiglio è ripetuto da molti autori (Leotta, Mayo, Mojnihan, Ashby a. Southam, Weill et Isch-Wall), e noi già v'abbiamo accennato più sopra.

Per questi motivi ci decidemmo alla trasfusione sanguigna nel nostro paziente. Come datore si è prestato un fratello del malato, giovane d'aspetto robusto: nessun precedente morboso all'infuori di alcuni attacchi di malaria

dieci anni prima; Wassermann negativa, stato obbiettivo normale. Prova dell'agglutinazione crociata, fra il sangue del paziente e del datore, completamente negativa. Sangue: Hb. 104 Sahli (= gr. 16,1 % V. Slyke). Globuli rossi 5.000.000.

La prima trasfusione di cmc. 300 è stata eseguita il 26 febbraio, cioè dopo risolto l'episodio diarroico che aveva lasciato il soggetto peggiorato nello stato generale e nel grado di anemia. I reperti ematologici sono riuniti nella tavola, la grafica a sua volta fa vedere chiaramente la curva d'escrezione del bilinogeno in rapporto con la trasfusione. In altro luogo (Arch. Pat. e Clin. Med. vol. V, 1926) ho già discusso in maniera particolare il valore di questi dati per la fisiopatologia del Ricambio emoglobinico; qui desidero richiamare l'attenzione sul significato clinico che la trasfusione di sangue, con il suo esito inaspettato e sorprendente, ha assunto nel nostro caso, e sull'influenza che essa ha avuto nei criteri diagnostici e terapeutici.

Il giorno dell'intervento, il quadro obbiettivo del paziente appariva come abbiamo accennato più sopra: astenia, apiressia, anemizzazione accentuata, scomparsa della diarrea e dei dolori addominali. Milza molto grossa: diametro longitudinale cm. 22; indolente alla pressione; invariato il volume del fegato che è alquanto sensibile al toccamento.

La trasfusione è stata effettuata mediante l'apparecchio del Rossi, senza difficoltà alcuna: tolleranza perfetta.

Dopo 3 ore il malato ha avvertito un lieve senso di malessere e la temperatura è salita a 38,1, però senza brivido nè ambascia di respiro. Il mattino seguente (27 febbraio) la febbre era già scomparsa: polso 90 molle ritmico, pressione arteriosa 110-80, stato subbiettivo discreto. Però il colorito del volto e delle sclerotiche ha assunto una tinta più gialla, che si è fatta ancor più manifesta nei due giorni seguenti. Inoltre compaiono altri due fatti notevoli: un *nuovo ingrossamento della milza,* e segni di diatesi emorragica. La milza è nettamente più voluminosa in ogni suo asse: cm. 25 e cm. 20, il suo bordo inferiore è portato in basso fino a due dita sotto la linea ombelicale, ed all'interno un dito a destra della linea mediana; l'organo è un po' meno duro, il bordo più tumido, la superficie un poco dolente sopratutto nella regione del fianco. I segni di diatesi emorragica consistono nella comparsa di petecchie minute, puntiformi, diffuse alla piega del gomito e lungo il lato ulnare dell'avambraccio, provocate per puro caso dalla semplice applicazione di un laccio per salasso: con il bracciale manometrico tenuto a pressione di 90-100 mm., il fenomeno si ripete in misura più evidente. Ricordo che la prova del laccio era del tutto negativa all'epoca dell'ingresso del malato in Clinica.

Nei giorni seguenti (2-3 marzo) si notano epistassi spontanee, la prova del laccio è ancora positiva. Spicca la tinta giallognola delle sclere. La milza diminuisce di volume, ritornando alle proporzioni primitive (asse maggiore cm. 22): indolente. Invariato il contegno del fegato.

L'esame del sangue la mattina seguente alla trasfusione non ha rivelato alcun mutamento nei valori di emoglobina e di globuli: invece un netto aumento di bilirubina nel siero (reazione di V. Bergh indiretta). Forte *aumento di bilinogeno* nelle orine e nelle feci, a tipo di curva rapidamente ascendente

e discendente. Però nei giorni seguenti l'anemia è andata aggravandosi in misura riconoscibile all'aspetto del malato ed all'esame ematologico, che il 3 marzo dimostrava un'ulteriore caduta dell'emoglobina e delle emazie (Hb. 32; globuli rossi 1.150.000) ed una spiccata leucopenia (2000).

Il nostro paziente dunque ha risentito della trasfusione in un modo tutt'affatto particolare: scomparsa rapida del sangue iniettato, segni di iperemolisi, reazione da parte della milza, peggioramento successivo della crasi sanguigna.

Si tratta di un fatto generico di intolleranza per il sangue iniettato, di shoc da materiale estraneo? Sebbene la prova dei gruppi agglutinanti, anche a prescindere dalla consanguineità dei due soggetti, avesse dimostrato la perfetta adattabilità biologica dell'un sangue all'altro, pure non si può ritenere esclusa con questo ogni causa di reazione atipica e sfavorevole alla trasfusione: nelle Anemie perniciose molto gravi, per es., si vedono comparire non di rado crisi generali violente, probabilmente dovute ai rapporti complessi che il sangue introdotto contrae con un organismo ospite assai minorato nelle condizioni del sistema emopoietico e nello stato generale. Lo Zuccola insiste sull'intolleranza frequente di questi malati alla trasfusione: io pure ho assistito ad una crisi siffatta, presentante il quadro di uno shoc grave con ambascia di respiro, polso piliforme, sudore freddo, ecc., in un infermo di morbo del Biermer ridotto a 20 % di Hb. e 600.000 globuli rossi, cui era stato trasfuso il sangue della figliola previo controllo biologico. Però in tali casi l'aspetto clinico del fenomeno è alquanto differente, il più delle volte offrendo le manifestazioni di uno shoc generale, più o meno grave e fugace

Nel nostro paziente questi sintomi sono mancati completamente, ed in vece loro è comparso un insieme di fatti che hanno tutt'altro significato. Bilirubinemia, iperbilinia intestinale ed urobilinuria, con il rapido sbalzo dimostrato dopo la trasfusione, sono indizio di un processo acuto e fugace di emolisi, di cui l'Indice Emolitico esprime approssimativamente la misura: esso è salito infatti da circa 7 (26 febbraio) ad oltre *15* in base ai dati calcolati il giorno 28, per ritornare a 9 il 3 marzo. A sua volta, la brusca e netta tumefazione della milza fa pensare a un interessamento intimo e diretto dell'organo verso il nuovo momento emolitico sopravvenuto.

È una sintomatologia molto diversa da quella che è solita osservarsi nei casi di intolleranza alla trasfusione anche per cause non sempre riconoscibili, cioè all'infuori delle gravi crisi provocate dall'incompatibilità biologica. Ma a dimostrare con un argomento obbiettivo il carattere particolare della reazione offerta dal nostro soggetto, anticipo fin d'ora, per semplicità di discussione, il risultato di una nuova esperienza tentata alcuni giorni dopo e precisamente il giorno seguente alla splenectomia.

Fu allora operata una *seconda trasfusione,* ed ancora con il sangue del medesimo fratello Il paziente era in condizioni generali molto depresse dopo il grave intervento chirurgico: anemia profonda, astenia cardio-vascolare. Iniezione di cmc. 250 di sangue, con la tecnica già descritta. Immediato beneficio nell'aspetto generale, nel colorito, nelle condizioni del polso; non rialzo ter-

mico. Il mattino seguente il miglioramento era ancora manifesto. Ecco in breve il quadro ematologico:

11 marzo, ore 10 (24 ore dopo la splenectomia): Hb. 27 (Sahli); Glob. rossi 1.400.000; Gl. bianchi 15.600; Siero: bilirubina + +; Orina: Urobilina + (1).

Ore 15,30 trasfusione di sangue cmc. 250; subito dopo: Hb. 33.

12 marzo, ore 10 (20 ore dopo la trasfusione): Hb. 32; Glob. rossi 1.500.000; Gl. bianchi 18.600; Siero: bilirubina + + (la medesima tinta); Orina: urobilina +.

Dunque: ottima tolleranza generale, ed un miglioramento netto della crasi sanguigna senza segni di emolisi immediata.

Il contrasto con il risultato della prima trasfusione non poteva riuscire più chiaro e significativo: noi l'attendevamo come conferma dell'interpretazione che già avevamo dato al primo episodio. In verità studiando i fenomeni provocati dalla prima trasfusione, davanti a quell'insieme di segni clinici e biologici avevamo escluso ogni forma di reazione generica per ammettere invece una vera e propria crisi emolitica creatasi nell'organismo ospite al rapporto del sangue estraneo. Ci siamo chiesti allora se questo episodio di emolisi si era svolto a spese del sangue iniettato o di quello del paziente; e quale ne era stato il meccanismo nei rapporti con il sistema emolitico-emopoietico, sopratutto con la milza.

Abbiamo visto che nel sangue del malato non si è trovata nessuna variazione quantitativa. La percentuale di emoglobina — che sarebbe il dato di maggior valore — è rimasta al 35 % della scala del Sahli prima e dopo la trasfusione: con l'apparecchio del V. Slyke è risultato un aumento da gr. 5,3 a gr. 5,5 di Hb. fra i giorni 26-27, cioè ancora al limite di errore tecnico. Calcolando intorno a gr. 50 la quantità di emoglobina iniettata (gr. 16,1 % con il metodo V. Slyke) ed intorno a litri 4 la massa totale di sangue determinata con il metodo del Rosso Congo (2), dovremmo ritrovare nel sangue un aumento di circa gr. 1,2 % di Hb., pari a circa 8 linee della scala del Sahli: invece nulla di questo. È lecito supporre che appunto il sangue iniettato sia andato incontro al processo immediato di distruzione per opera dell'organismo ospite.

E la partecipazione della milza? Tumore spodogeno acuto, o strumento attivo di emolisi?

Si vede subito l'interesse che offre questo problema non soltanto per il meccanismo dell'episodio emolitico provocato dalla trasfusione, ma anche nei riguardi della patogenesi della malattia e dell'importanza della Splenomegalia come fattore morboso. Qui si potrebbe ripetere quanto abbiamo detto intorno al significato del tumore di milza nell'Anemia perniciosa splenomegalica, e più in generale nelle sindromi spleno-emolitiche. Ormai, superate le resistenze della scuola del Vidal che ha voluto limitare l'intervento della milza ad una semplice funzione spodogena, non sembra lecito dubitare dell'attività emolitica

(1) Le condizioni del soggetto e la sua lontananza dalla Clinica non hanno permesso lo studio completo del ricambio emoglobinico: certo l'uribilinuria non ha variato sensibilmente.

(2) Questa cifra è stata confermata con notevole esattezza da una seconda determinazione della massa sanguigna eseguita dopo la splenectomia.

diretta e preponderante, sebbene non esclusiva, svolta dall'organo nell'Ittero e nella Splenomegalia emolitica, ed anche — per una parte almeno dei casi — nella varietà splenomegalica della perniciosa: in grado minore, e come fattore accessorio in confronto con il processo mielopatico, nell'Anemia perniciosa comune.

È un'eccitazione funzionale sostenuta da un grado di spiccata iperplasia degli elementi attivi del tessuto, di cui sono indizio i segni clinici dell'emolisi e gli effetti immediati che la splenectomia produce sul Ricambio emoglobinico.

Nel nostro caso abbiamo dimostrato l'esistenza di un processo distruttivo intenso a carico del sangue, e la presenza contemporanea di un tumore di milza imponente, che offre segni di un organo attivo, variabile per volume, consistenza e sensibilità in accordo con l'intensità dell'emolisi. Ad una interpretazione analoga si è portati quasi naturalmente ora, nell'assistere al contegno della milza durante la crisi emolitica provocata dalla trasfusione: qui pure vediamo insorgere il quadro distruttivo a carico del sangue, ed ecco la milza farsi nettamente più grossa e turgida. Asportato l'organo dal chirurgo, si ripete l'iniezione del medesimo sangue: nessun accenno di emolisi acuta, il sangue estraneo viene tollerato perfettamente, almeno in primo tempo.

Per parte nostra, già al momento della prima trasfusione, dopo aver raccolto i dati obbiettivi eravamo giunti a questo giudizio conclusivo: *in una sindrome d'anemia grave emolitico-splenomegalica il sangue trasfuso, biologicamente tollerabile, è stato sottoposto a distruzione rapida e totale da parte dell'organismo ospite, coll'intervento della milza eccitata nelle sue proprietà emolitiche morbose.*

Ne derivano due quesiti. Uno d'indole generale: l'opportunità della trasfusione nelle malattie a base spleno-emolitica; l'altro concernente l'importanza del fattore splenico nella malattia del nostro soggetto.

La crisi emolitica a cui abbiamo assistito è l'unico episodio di questa natura che sia stato chiaramente descritto — per quanto mi risulta — fra gli esiti della trasfusione sanguigna nelle anemie. Eppure è il caso di chiedere se l'eccitamento del potere emolitico della milza, provocato dalla presenza del sangue estraneo, non sia un fatto più generale e frequente, potendo manifestarsi in altri casi di emopatie spleno-emolitiche.

La letteratura non è esplicita a tale riguardo, ma si deve riconoscere che i protocolli riferiti in vari lavori non informano se non in modo parziale ed incompleto intorno all'esito intrinseco della trasfusione. Mancano sopratutto i dati relativi al Ricambio emoglobinico che sono così importanti — come abbiamo visto — per far comprendere il destino del sangue iniettato. Però qualche accenno all'incongruenza della trasfusione nel campo particolare delle anemie emolitiche con splenomegalia, per quanto vago e mal interpretato, ho potuto trovare.

Weill e Isch-Wall nella loro monografia, venendo a parlare di questi casi dicono testualmente: «Il beneficio è spesso effimero, tutto si svolge come se il paziente distrugga con velocità press'a poco eguale i globuli trasfusi ed i suoi. Bisogna perciò ricorrere alla splenectomia, migliorando prima il paziente con una serie di trasfusioni».

Gli autori intendono riferirsi all'Ittero emolitico vero e proprio (anemia emolitica con fragilità globulare): è un'affermazione netta e importante, cui aderisce perfettamente l'episodio da noi osservato, però non sostenuta da alcun esempio concreto. C'è poi contraddizione fra la premessa generale sfavorevole e la proposta pratica che segue: se il beneficio del sangue introdotto è subito annullato dal potere emolitico dell'organismo ospite, come si può migliorare prima il paziente con una serie di trasfusioni?

Un episodio alquanto somigliante è accennato dalla Maas, sempre a proposito della forma di Anemia splenomegalica perniciosa che abbiamo prima riassunta. Alla seconda trasfusione — sangue tolto dalla medesima sorella — ha fatto seguito la comparsa di febbre con brivido, marcato accumulo di bilirubina nel sangue (1/25.000, reazione indiretta), emoglobinemia, caduta successiva del tasso di emoglobina da 60 a 45, colorito giallo-limone della pelle. Una nuova trasfusione compiuta due anni dopo non ha dato origine a segni manifesti di intolleranza: però è stata osservata una intensa urobilinuria. È probabile che il diverso contegno dell'organismo ospite in presenza del sangue trasfuso dipenda, almeno in parte, dalla minore o maggiore attività della malattia e sopratutto del fattore spleno-emolitico.

Io non ho esperienza nel campo dell'Ittero emolitico, però il nostro caso mi sembra molto dimostrativo come esempio di un modo speciale di reazione alla trasfusione sanguigna per la presenza e l'intervento di un momento morboso a carico del sistema emopoietico del soggetto trattato. Può servire a richiamare l'attenzione su effetti simili in altri individui e forme affini; se l'esito immediato e successivo corrispondesse da vicino a quanto è avvenuto in questo episodio, si dovrebbe concludere per *una netta contro-indicazione alla terapia sanguigna in presenza di un'emopatia emolitica splenomegalica.*

Ritorniamo al nostro ammalato. L'importanza che l'episodio della trasfusione ha assunto per il giudizio diagnostico e terapeutico è chiara: la crisi emolitica provocata involontariamente ha servito a mettere in luce l'entità reale del fattore splenico nel quadro della malattia. Per quanto notevole l'alterazione midollare, base dell'anemia perniciosiforme, era lecito però attribuire un'azione morbosa preponderante alla splenomegalia emolitica, che appariva lo strumento principale dell'intensa distruzione di sangue. Il problema clinico che si era offerto ai medici nello studio della malattia, lasciando perplessi fra il momento spleno-emolitico ed il momento mielopatico-perniciosiforme, sembrava ora risolversi a vantaggio del primo fattore morboso. Ecco che la splenectomia, già posta in questione ma con riserve tali da non incoraggiare nel tentativo cruento, torna ora a presentarsi come l'unico mezzo efficace contro la più grave ragione di malattia. Sebbene il carattere pernicioso dell'emopatia lasci molti dubbi sulla restaurazione alla norma della crasi sanguigna, pure l'intervento può far sperare con diritto in un successo notevole se anche non duraturo nè completo, e questo in un soggetto ridotto in condizioni gravissime per effetto sopratutto dell'emolisi patologica. L'asportazione della milza appare dunque raccomandabile per un criterio simile a quello accettato nei casi di Ittero emolitico e di Splenomegalia emolitica, in cui la gravità dell'anemia impone il tentativo chirurgico come quello che — relativamente ben

sopportato dai pazienti a quanto insegna l'esperienza concorde dei medici e chirurghi — si mostra capace di dare un beneficio radicale: la speciale alterazione ematologica, nel nostro caso, rappresenta una riserva circa l'esito lontano, non tale tuttavia da contro indicare la splenectomia.

Abbiamo visto le condizioni generali ed ematologiche del paziente peggiorare sensibilmente nei primi giorni dopo la trasfusione. La crisi emolitica pare abbia scosso l'equilibrio già alterato del sangue, accentuando la diminuzione dell'emoglobina e dei globuli rossi: notevole la leucopenia e la spiccata piastrinopenia, cui corrisponde clinicamente la comparsa dei segni di diatesi emorragica. Questi tuttavia si sono limitati alle petecchie provocate con la stasi, ed a qualche epistassi.

Nella prima settimana di marzo le condizioni del sangue sono rimaste presso a poco al medesimo livello: l'esame compiuto il giorno 8 dimostrava un tasso emoglobinico di 35, un milione e mezzo di globuli rossi, 2200 globuli bianchi. Stato depresso, milza nelle proporzioni primitive.

Consigliato dal prof. Zoja per l'intervento chirurgico, il paziente viene passato nella Clinica chirurgica universitaria e *operato di splenectomia* dal prof. Rossi il 10 marzo. Diagnosi clinica: Splenomegalia emolitica con anemia perniciosiforme, da causa acquisita ignota. Prognosi operatoria molto riservata in considerazione del quadro ematologico grave ed atipico, delle condizioni generali e cardiache, ed in vista del trauma necessariamente cruento contro un organo assai voluminoso, ricco di sangue e legato ai tessuti vicini per probabili aderenze infiammatorie.

10 marzo 1926, ore 10: Splenectomia, previa rachianestesia. Aderenze piuttosto tenaci tra il polo superiore della milza ed il lobo sinistro del fegato nonchè il peritoneo parietale-diaframmatico. Le emorragie prodotte dallo scollamento sono facilmente frenate mediante tamponatura. Asportazione totale dell'organo dopo legatura dei vasi dell'ilo. La milza è molto voluminosa e congesta, di colore violaceo scuro: pesa kg. 2. Il fegato è pure ingrossato, arriva a due dita sotto l'arco costale: superficie liscia piana, di consistenza un poco aumentata, margine smusso ma regolare.

Per le gravi condizioni del paziente si porta rapidamente a termine l'atto operatorio senz'altri esami. Sintomi di collasso combattuto con tonici ed eccitanti. La sera adinamia più marcata, febbre a 38. La mattina seguente le condizioni appaiono un po' meno gravi, ma l'anemia è preoccupante: Hb. 27. La trasfusione di sangue (vedi sopra) apporta un beneficio immediato e netto.

Superata la crisi postoperatoria, si assiste da allora ad un continuo e progressivo miglioramento nello stato generale, nelle forze e nell'aspetto del malato. Al suo ritorno nella nostra Clinica, il 25 marzo, questi appare in condizioni buone: appetito vivace, colorito roseo pallido, reperti viscerali di poco mutati. La ripresa della salute prosegue rapida più di quanto non sia il progresso nella crasi sanguigna, che del resto è pure molto sensibile: nessuna terapia medicamentosa. Dopo un mese il malato lascia la Clinica per un soggiorno climatico: il miglioramento generale ed ematologico si affermano sempre più evidenti, così da permettere nel mese di giugno il ritorno a domicilio e l'esercizio di un lavoro manuale.



Consideriamo successivamente: 1) lo stato del sangue dopo la splenectomia; 2) le caratteristiche istologiche della milza.

Le modificazioni qualitative e quantitative nel quadro ematologico sono comprese nella tabella e nella grafica. Gli effetti immediati appaiono davvero imponenti così da meritare un accenno: quelli tardivi sono tuttora in evoluzione, dopo 12 mesi dall'intervento, e vi ritorneremo in seguito.

Nei primi dieci giorni successivi all'operazione, e già dopo 24 ore, si è svolta una «crisi sanguigna» come suole manifestarsi in seguito all'estirpazione della milza (Klemperer e Hirschfeld, Eppinger, Antonelli, Holler). Gli esempi più tipici si vedono precisamente nelle forme di Ittero emolitico e sopratutto di Anemia perniciosa, e consistono nella comparsa di una forte leucocitosi e nell'ingresso in circolo di una grande quantità di eritroblasti e di emazie con residui nucleari, i così detti corpi di Jolly.

Nel nostro caso la leucocitosi è stata intensa, fino a raggiungere il numero di 41,000 il terzo giorno, e sostenuta quasi esclusivamente dall'aumento dei polinucleati neutrofili (90-95 %): è comparso anche qualche mielocito neutrofilo. In quanto alla serie rossa, abbiamo assistito ad una vera invasione di elementi nucleati nel sangue circolante, tanto da offrirsi in buon numero in ogni campo microscopico. Riferendoci a 100 globuli bianchi come rapporto numerico, abbiamo contato 45 elementi nucleati della serie rossa il primo giorno; circa *140* il secondo giorno, 100 il terzo ed ancora il quinto giorno: al decimo giorno dall'intervento si erano già ridotti a 10 contro 100 leucociti, e da allora hanno mantenuto la proporzione di 5-10 % in tutti gli esami di sangue fino al dicembre. In altri termini, il quadro morfologico di una «eritremia acuta» caratterizzata dalla sovrabbondanza di globuli rossi nucleati, tanto più notevole se si pensa all'aumento contemporaneo ed anch'esso rilevante dei globuli bianchi: entrambi i fatti hanno presentato una rapida curva ascendente e discendente.

Ma più importante del numero è la qualità degli elementi della serie rossa comparsi nel sangue circolante. Si trovano, sì, i normoblasti ortrocromatici che caratterizzano la «crisi» postoperatoria, e con tutti gli aspetti evolutivi del nucleo: unico, vescicolare, lobato, frammentato, in picnosi ed infine ridotto al residuo cromatinico detto corpo di Jolly; ma insieme ad essi sono apparsi molti *megaloblasti* di tipico aspetto, con abbondante protoplasma policromatofilo od ortocromatico e nucleo spugnoso in alcuni, in altri più maturo fino alla cariorexi ed alla picnosi. Il loro numero è andato rapidamente scemando in confronto con quello dei normoblasti: circa 70 % il primo giorno, poi 30 % il secondo per ridursi addirittura al 2 % il terzo e scomparire affatto dopo d'allora. Notiamo ancora in questi giorni l'aumento spiccato delle piastrine, la reazione granulo-filamentosa intensa ma non molto più di prima: la bilirubina nel siero aumentata ((reazione indiretta + +).

Queste crisi ematiche successive alla splenectomia sono uno dei fenomeni più interessanti che dimostrano i rapporti, ancora tanto oscuri, fra la milza ed il midollo osseo: riconosciute clinicamente, sono state provocate poi nel

campo sperimentale quando s'è visto che reazioni simili, per quanto meno frequenti ed intense, seguivano all'asportazione della milza non solo in casi di emopatia ma anche in soggetti sani colpiti da traumi a carico dell'organo. La reazione immediata, la vera « Blutkrise » secondo l'espressione dei primi osservatori tedeschi consiste — come abbiamo detto — nella eritroblastosi con i corpuscoli di Jolly nelle emazie, e nella leucocitosi neutrofila; gli effetti tardivi — a parte la influenza sull'emolisi e su altri fattori morbosi — hanno portato non di rado ad uno stato di vera Policitemia. In questo, all'aumento quantitativo si associano per lungo tempo i segni morfologici di una iperattività formativa (ed espulsiva) da parte del midollo osseo: normoblasti, eritrociti a nucleo poco evoluto (deviazione a sinistra della formula di Arneth) e qualche mielocito.

L'interpretazione di questi fatti non è concorde. La maggior parte degli autori, seguendo le idee di Hirschfeld e Klemperer, tende a vedere in essi la prova di un'esaltazione funzionale del midollo osseo per il venir meno dell'influenza inibitrice svolta dalla milza sulla emopoiesi midollare. (Franck, Huber, Türc, ecc.). L'Eppinger al contrario avrebbe riscontrato nei cani i segni di un'azione moderatrice come conseguenza della splenectomia. Per altri (Decastello, Vogel) l'iperattività midollare è dovuta non all'assenza di un fattore di regolazione a tipo ormonico, ma all'azione stimolante dei residui cellulari che s'accumulano nel tessuto. Secondo il Waltz, la comparsa degli elementi immaturi subito dopo l'allontanamento della milza dipende dalla fuoruscita tumultuosa di cellule dal midollo nel sangue (« Ausschwemmung »), piu che da un'iperattività formativa.

I contributi sperimentali più recenti (Roese, Sorge) confermano nell'insieme la tendenza all'eccitazione funzionale del midollo. E dico eccitazione funzionale e non soltanto aumento dell'emopoiesi, perchè è verosimile che almeno la crisi iniziale sia in buona parte dovuta all'immediata emissione di elementi preformati, secondo il concetto del Waltz. Un continuo e delicato equilibrio regola sia l'attività formativa del midollo, sia il ritmo d'espulsione delle cellule giunte al grado fisiologico di maturazione: Zellproduktion e Zellausschwemmung, come s'esprime lo Hummel. L'asportazione della milza sembra produrre un disordine improvviso nel ritmo normale: di qui la comparsa in circolo degli elementi giovani.

Questo concetto riceve una chiara dimostrazione dal caso nostro in esame. L'afflusso rapidissimo ed imponente degli eritroblasti e dei leucociti, e la loro rapida diminuzione successiva, non lasciano quasi dubbio circa la fuoruscita in circolo di elementi già formati nel midollo; ma la prova più sicura sta nella comparsa dei numerosi megaloblasti. Comparsa precoce ed effimera, abbiamo visto, e del tutto indipendente da uno stimolo formativo nuovo: questi infatti avrebbe provocato un'emopoiesi di tipo morfologico normale, non mai una manifestazione metaplastica che non ha ragion d'essere — nè suole osservarsi in pratica — per il solo venir meno dell'influenza della milza sul midollo. I megaloblasti esistevano per certo nel tessuto midollare, e vedremo fra poco come si ritrovassero numerosi anche nella milza: prima dell'operazione non erano mai comparsi nel sangue circolante. La splenectomia ha tolto

d'improvviso il freno misterioso che tratteneva nei tessuti emopoietici gli elementi atipici immaturi, provocandone l'afflusso nel circolo e rivelando così, d'un sol tratto, la condizione morbosa del midollo: in seguito ha prevalso la reazione emopoietica normale, che si è continuata per tutto il periodo di miglioramento.

STUDIO ISTOLOGICO DELLA MILZA.

Gli strisci di succo splenico, presi subito dopo l'operazione, colorati come quelli di sangue con i liquidi May-Grünwald e Giemsa, hanno offerto all'esame microscopico una grande ricchezza e varietà di elementi cellulari bene conservati. Possiamo raggruppare questi elementi a seconda delle loro proprietà morfologiche e del loro significato, nell'ordine seguente:

1) Elementi della serie rossa.

a) eritrociti normali e megalociti, ortocromatici e policromatofili, simili a quelli presenti nel sangue circolante. Molti globuli, per la loro tingibilità e forma, hanno l'aspetto di ombre e di frammenti che in parte appaiono compresi nel corpo di grosse cellule monocitiche (macrofagi?).

b) Buon numero di eritroblasti orto-policromatofili, con nucleo in vario grado di evoluzione, con corpo protoplasmatico di diversa grandezza. Alcuni tipici proeritroblasti basofili.

c) Numerosi *megaloblasti,* policromatofili in prevalenza, in generale molto voluminosi e con nucleo immaturo. Promegaloblasti basofili.

2) Elementi della serie bianca: granulociti; mielociti neutrofili ed eosinofili, oltre a molti polinucleati neutrofili.

3) Elementi a tipo monocitario. Sono molto numerosi, non sempre facili a definirsi. Se ne riconoscono due specie principali:

a) Cellule a protoplasma denso, spesso disposto a bisaccia, a contorno netto, di colore basofilo chiaro con nuance acidofila: nucleo ovale, a contorno preciso, con aspetto di spugna a rete fitta, con nucleoli più o meno visibili. Queste cellule non sono mai state osservate in circolo, nè prima nè dopo la splenectomia.

Con tutta verosimiglianza si tratta di elementi del Reticolo-Endotelio, provenienti sia dai semi sia dai cordoni della polpa, probabilmente in istato di iperplasia e desquamazione (vedi reperto istologico).

b) Cellule a protoplasma pallido, poco resistenti (si ripiega alla periferia, formando un piccolo alone più basofilo) con granuli azzurrofili minuti; nucleo più compatto. Sono simili in parte ad alcuni monociti del sangue, altri ricordano strettamente i grossi linfociti leucocitoidi (1).

In conclusione i segni caratteristici (gruppo 1 e 2) di una intensa reazione mieloide della milza, a tipo metaplastico. Un insieme del tutto simile — eccettuati gli elementi immaturi fortemente basofili — è comparso nel sangue circolante subito dopo la splenectomia. Inoltre molti elementi di natura istioide, inerenti al tessuto dell'organo in condizioni di iperplasia: fra questi

(1) L'iniezione di adrenalina ha provocato un netto raggrinzamento della milza e l'afflusso nel sangue di un gran numero di questi elementi. Mi riprometto di ritornare sull'argomento in altro luogo. (*Folia Chimica, Clin. e Microsc.*, 1927).

si devono comprendere anche la maggior parte degli eosinofili, come dimostrerà lo studio istologico.

L'aspetto macroscopico dell'organo era omogeneo: capsula leggermente ispessita, consistenza carnosa molle, normali i grossi vasi all'ilo; le superfici di taglio sono liscie, di colore rosso-scuro, succose di liquido sanguigno. L'ingrossamento del tessuto sembra interessare esclusivamente la polpa cellulare: il connettivo di sostegno non appare ispessito, non si riconoscono i follicoli ad occhio nudo.

L'esame istologico è stato compiuto sopra sezioni prese in punti diversi. Pezzi fissati in Zenker e in formalina, trattati con i metodi di colorazione comuni (Emallume-eosina, Emallume-orange, Giemsa, V. Gieson, Bielschowsky, Weigert per le fibre elastiche, Perls per il ferro).

Al microscopio si conferma l'impressione grossolana data dall'aspetto esterno dell'organo: osservato a piccolo ingrandimento, il tessuto appare costituito da una polpa cellulare compatta, fortemente infiltrata di sangue. Le trabecole connettivali sono sottili; nessun segno di stasi sanguigna nelle vene, arterie normali.

I follicoli Malpighiani sono relativamente scarsi rispetto alla polpa, però bene evidenti e d'aspetto normale: nessun segno di sclerosi follicolare nè di fibroadenia a carico del reticolo. Le arterie pennicillari mostrano in alcuni punti la parete parzialmente ispessita, ialina, senza obliterazione del lume vascolare, con abbondante sviluppo delle fibre elastiche concentriche.

Tutto il resto del tessuto è formato della polpa straordinariamente congesta ed iperplastica: prevale in alcuni punti l'aspetto di una fitta spugna sanguigna, in altri l'enorme ricchezza di elementi cellulari che riempiono i cordoni del Billroth ed occupano anche la parete ed il lume dei seni.

La congestione è di tipo diffuso, extravasale: i globuli rossi infiltrano intimamente i cordoni in diretto e stretto rapporto con le cellule della polpa. Si riconoscono globuli molto voluminosi, altri frammentati e fortemente colorati; qua e là, netti fenomeni di eritrofagocitosi per opera degli elementi della polpa ed anche degli endoteli dei seni. Pigmento ematico si vede incluso in alcune cellule, ma più abbondante è quello extracellulare, in qualche punto raccolto in piccoli ammassi. Con la reazione istochimica caratteristica (Ferrocianuro di potassio e Acido cloridrico) si mette in evidenza una discreta quantità di Ferro libero, sopratutto nel corpo dei macrofagi: qualche accumulo di pigmento ferruginoso appare nelle trabecole connettivali, in prossimità delle arterie.

La polpa cellulare è costituita da una grande varietà di elementi. Si riconoscono numerosissime tutte le cellule di natura mieloide già osservate nel succo splenico, per quanto sulle sezioni fissate ed incluse non risultino i loro caratteri morfologici e cromatici così chiari come negli strisci colorati con la miscela May Grunwald-Giemsa: grossi elementi con caratteri di megaloblasti (policromatofili) e di promegaloblasti (protoplasma denso, a tinta basofila), eritroblasti in scarso numero, mielociti neutrofili; cellule giganti a nucleo unico, compatto, con protoplasma intensamente colorato (gigantoblasti?). Numerosissimi gli eosinofili, in parte a tipo di mielociti mescolati con gli altri

elementi midollari, in massima parte però diffusi fra le cellule proprie dei cordoni e del reticolo ed in alcuni punti raccolti a gruppi: probabilmente sono cellule eosinofile d'origine avventiziale (istioide). Sono anche alquanto numerosi i polinucleati neutrofili.

Tutti questi elementi ematici della serie rossa e bianca infiltrano diffusamente i cordoni della polpa e la parete dei seni, qua e là comparendo a gruppi nel lume stesso dei seni e dei capillari insieme con gli endoteli desquamati della parete: in alcuni punti sono così abbondanti e raccolti insieme, da formare veri e propri focolai di reazione mieloide con orientamento metaplastico (megaloblastosi). Mancano cellule con caratteri netti di megacariociti.

Fra le cellule proprie della polpa si distinguono molti linfociti ed elementi linfoidi. Ma il reperto più caratteristico e sorprendente è rappresentato da una grande quantità di cellule voluminose, di aspetto epitelioide: protoplasma abbondante, omogeneo, a contorno netto e talora poliedrico; nucleo vescicoloso, di colore grigiastro chiaro, povero di cromatina: nessuna affinità cromatica speciale. Questi elementi confluiscono in grossi gruppi disponendosi talora a cordoni, talora formando accumuli sinciziali: però si trovano anche sparsi fra le altre cellule della polpa, e d'altra parte si diffondono dai cordoni fino alla periferia dei follicoli, in rapporto evidente con le maglie del reticolo. Cellule del medesimo aspetto si riconoscono lungo la parete e nel lume delle cavità sanguigne della polpa, seni e capillari; e qui anzi si osserva chiaramente il processo di iperplasia e desquamazione degli endoteli vasali, che acquistando questo carattere di cellule grosse, a nucleo vescicoloso, disposte spesso in serie, offrono in alcuni punti un aspetto quasi tubulare. In altri punti il rivestimento endoteliale è incompleto, e gli elementi si ritrovano nell'interno del lume insieme con le cellule sanguigne: alcuni di essi presentano una netta fagocitosi verso i globuli rossi.

Insomma, questi elementi mostrano rapporti genetici e topografici da una parte con le cellule del reticolo della polpa e dei follicoli, dall'altra con gli endoteli e periteli dei seni e capillari. Per il loro aspetto e per la loro origine, si devono interpretare come elementi del Reticolo-endotelio in condizioni di intensa iperplasia e tumefazione (1).

Riassumendo i risultati dell'esame istologico, noi troviamo nella milza del paziente *tre ordini di fatti* che stanno in evidente rapporto con la tumefazione dell'organo e con le sue proprietà funzionali:

1) intensa infiltrazione sanguigna della polpa (iperemia extravasale) con eritrofagia. Espressione di un esaltato potere emolitico intrasplenico: milza emolitica;

2) proliferazione di elementi ematici della serie rossa e bianca, a tipo patologico per la serie rossa (periodo pre-ematico embrionale). Reazione mieloide metaplastica della milza: anemia perniciosa;

3) iperplasia e tumefazione degli elementi del Reticolo-endotelio, e spiccata eosinofilia.

(1) Gli elementi iperplastici, sia del Reticolo sia della parete dei seni, sono bene manifesti nelle 4 ultime microfotografie comprese nella tavola che verrà aggiunta agli estratti.

È un insieme complesso e singolare di alterazioni a carico del parenchima splenico, che in parte conferma il concetto diagnostico, in parte aggiunge nuovi elementi per l'interpretazione della splenomegalia.

Il secondo gruppo di fatti dimostra in modo chiaro e sicuro l'attività emopoietica metaplastica della milza: è una nozione ammessa nella patologia, riconosciuta sopratutto nelle splenoemopatie infantili ma anche, non tanto raramente, nell'età adulta e per l'appunto nell'Anemia perniciosa (Sisto, vedi anche in Bolaffi). Il più spesso, nel morbo di Biermer comune, la reazione mieloide è parziale, limitandosi a cellule della serie bianca ed a qualche globulo rosso nucleato. Una vera splenomegalia mieloide a tipo metaplastico è stata però descritta dal Pende precisamente in due casi di Anemia perniciosa splenomegalica, che perciò si distinguono dal quadro istologico osservato dal Bignami e dallo Strümpell.

Sotto questo aspetto, il nostro caso aderisce perfettamente al concetto del Pende; ma le altre manifestazioni istologiche dimostrano un processo più complicato, in cui la reazione mieloide rappresenta uno dei fattori principali.

I segni anatomici dell'emolisi intrasplenica, riuniti nel primo gruppo. corrispondono ai reperti più frequenti osservati nelle forme di Splenomegalia emolitica, di Ittero emolitico, in genere di sindromi spleno-emolitiche sia cliniche sia sperimentali (Banti e scuola, Micheli, Eppinger, ecc.). Iperemia della polpa ed eritrofagia sono state osservate anche in tumori di milza associati a malattie più complesse, per esempio nelle Epatiti ipertrofiche splenomegaliche con ittero ed anemia (Antonelli, Eppinger, Greppi); inoltre anche nella Anemia perniciosa comune. In quest'ultima malattia il volume modesto dell'organo dimostra di per sè che lo stato emolitico della milza non è molto notevole in confronto con le altre manifestazioni patologiche (mielopatia ed emolisi extrasplenica); ma i medesimi fatti sono stati trovati anche in casi di Anemia perniciosa splenomegalica (tipo Strümpell in senso stretto), ed allora è naturale pensare che, essendo l'emolisi sostenuta da un organo così fortemente ingrossato, rappresentino un momento morboso di grande importanza: l'effetto della splenectomia ne è prova.

Nel nostro caso, tenuto conto del volume della milza e dell'aspetto microscopico che appare costante in vari punti dell'organo, la congestione intrinseca della polpa è imponente. Più modeste l'eritrofagia e sopratutto la emosiderosi: ma non esiste sempre un rapporto quantitativo chiaro tra l'entità di questi reperti ed il grado reale dell'emolisi. Il meccanismo con cui avviene la distruzione dei globuli nell'intimità del tessuto splenico è molto oscuro: oltre all'emolisi intracellulare per opera dei macrofagi, si tende ad ammettere un'emolisi extracellulare di natura chimica, per opera di sostanze prodotte dal metabolismo del tessuto (lipoidi, saponi?). Le ricerche anatomiche più recenti (Robinson) mettono ancora in luce il modo tutt'affatto speciale con cui si compie la circolazione del sangue nella polpa della milza: una fitta spugna di elementi endoteliali disposti a rete, fra i quali passano i globuli sanguigni in contatto diretto con le cellule del tessuto: queste possono esercitare un'azione lesiva sui globuli anche all'infuori della fagocitosi ed anche senza l'intervento di una vera e propria «emolisina» splenica, ma per un processo bio-

chimico d'ordine più generico e legato alla loro condizione vitale. Sta il fatto che nelle milze ad attività emolitica presunta o dimostrata, si osserva sempre una grande ricchezza di elementi cellulari nella polpa, con processi iperplastici e regressivi: la congestione extravasale e l'iperplasia cellulare rappresentano in realtà, in misura più costante e caratteristica che non l'emosiderosi, le basi anatomiche dell'emolisi morbosa intrasplenica.

L'iperplasia e la tumefazione delle cellule della polpa è anche dimostrata nel nostro caso dal terzo gruppo di reperti istologici. Sotto questo aspetto il quadro anatomico è veramente singolare e notevole sopratutto se messo in rapporto colla moderna concezione fisiopatologica del Sistema Reticolo-Endoteliale.

Chiudendo la descrizione istopatologica della milza, abbiamo riconosciuto la presenza in grande quantità di elementi voluminosi, diffusi nei cordoni e nelle lacune sanguigne della polpa, di evidente origine dalle cellule del Ret. End.: un processo di iperplasia di questo sistema cellulare, a tipo generalizzato, con ingrossamento e mobilizzazione degli elementi. C'è qualche segno di eritrofagia, ma è probabile che il processo anatomico sia legato con l'attività morbosa dell'organo in misura più intima di quanto rivela l'esame morfologico.

Anche prima della dottrina di Aschoff sul Ret. End., era stata richiamata l'attenzione sulle cellule della polpa splenica, nei cordoni e nella parete dei vasi parenchimali: si parlava di elementi «endoteliali» in senso vago, ed erano appunto queste le cellule che apparivano più o meno interessate ai processi di emolisi morbosa. Vi sono richiami nella letteratura non recente, che dimostrano l'osservazione di quadri anatomici molto somiglianti; ma l'esempio che più colpisce per la sua analogia è quello che si legge nello studio dell'Antonelli intorno al caso di Ittero emolitico con anemia a tipo pernicioso già più volte accennato.

Dice testualmente l'autore: «Si nota (nella polpa) la presenza di abbondanti cellule a protoplasma omogeneo, con nucleo di aspetto vescicoloso, scarso di cromatina, od a margini sinuosi, bilobato o plurilobato, che in certi punti confluiscono formando accumuli sinciziali; tali elementi si trovano nello spessore della polpa e più specialmente dei cordoni; si vedono anche elementi giganti che ricordano l'aspetto dei megacariociti, e più o meno abbondanti elementi endotelioidi. Gli endoteli che tappezzano la parete dei seni hanno il nucleo rigonfio e tendono alla forma cubica. Nell'interno dei seni si nota, oltre alla più o meno intensa congestione, la presenza dei linfociti, polinucleati, cellule endotelioidi, e degli elementi a protoplasma omogeneo, a nucleo di aspetto vescicoloso descritti nello spessore dei cordoni». Molto intensa anche l'eosinofilia.

Nella letteratura moderna, la dottrina del Sistema Ret. End. ha richiamato un'attenzione più particolare sui reperti istologici che dimostrano il risentimento di queste cellule in quadri clinici diversi. Molti contributi recenti (Goldschmid u. Isaac, Lederer, Akiba, Krahn) tendono ad isolare e definire come forma morbosa autonoma, almeno per la sua base istopatologica, una reazione iperplastica sistematica degli elementi del Ret. End., una «Reticolo-

Endoteliosi » generalizzata da causa acquisita, il più spesso infettiva, che si ritrova come substrato a quadri clinici complessi. In generale si tratta di anemie gravi, spesso a tipo più o meno definibili (leucemoidi, perniciosiformi) sia per il quadro ematologico sia per il corteo viscerale: non mancano casi di anemie splenomegaliche perniciosiformi, come quello descritto da Goldschmid ed Isaac e forse una sindrome luetica parzialmente studiata dal Pende nel suo lavoro più recente. Si è tentato perfino di distinguere la reazione iperplastica localizzata agli elementi del Reticolo, e quella invece che colpisce gli Endotelii in senso stretto. Fegato, midollo osseo, linfoglandole partecipano più o meno, dimostrando la natura sistematica di questi processi; ma la milza è l'organo interessato per eccellenza. In alcuni casi la reazione cellulare è così imponente, che dà origine a grossi focolai riconoscibili de visu e somiglianti ai classici moduli tifici (Akiba): più spesso è un fatto diffuso nel tessuto degli organi emopoietici.

La tendenza di alcuni autori mira a comprendere queste forme nel gruppo, molto incerto e discusso, della così detta Terza Leucemia o Reticolo-Endoteliosi leucemica ed aleucemica: se non chè molti argomenti di carattere clinico-sperimentale, molte nozioni vecchie e nuove sulla fisiopatologia delle cellule comprese nel Sistema Ret. End. si oppongono ad accettare un concetto così rigoroso ed ardito, in confronto con quello che riconosce in modo più generale la possibilità di reazioni secondarie a momenti morbosi (tossine, batteri) che agiscono come stimoli produttivi sugli elementi del Ret. End. Del resto tutto lo sforzo inteso a creare una « clinica » del Ret. End., di cui il trattato recente dello Schittenhelm offre l'esempio più saliente, è per ora un indirizzo prematuro e dottrinario. Come il prof. Zoja afferma in una sua recente conferenza, la molteplicità anatomica e funzionale degli elementi del Ret. End. impedisce un rapporto unico e caratteristico con quadri clinici definiti, ma piuttosto interviene come compartecipazione morbosa in sindromi diverse per natura e fisionomia.

Nel riguardo speciale delle Reticolo-Endoteliosi iperplastiche, e per la critica della casistica qui appena accennata, rimando al lavoro molto recente del Krahn. Nel nostro caso, certo in misura non così accentuata e piuttosto come fatto collaterale ad altre manifestazioni, troviamo tuttavia un quadro istologico che offre una notevole parentela con le sindromi Ret. Endoteliali descritte dagli altri autori, in special modo con il caso di Goldschmid ed Isaac: tra i due, in quanto Anemia splenomegalica, non si può negare anche una certa affinità clinica. Ma il caso descritto dall'Antonelli è senza dubbio quello che rivela la più stretta e completa somiglianza anatomo-patologica: non solo l'iperplasia Reticolo-Endoteliale, ma la congestione della polpa e l'intensa eosinofilia figurano nel quadro istologico con altrettanta imponenza.

La grande ricchezza di cellule eosinofile, a tipo monocitico, nella polpa iperplastica, in gran parte di origine istioide, rappresenta un altro fatto notevole, qua e là riferito nella descrizione istologica di splenomegalie diverse. Non si trova di solito nei quadri tipici della Anemia perniciosa nè dell'Ittero emolitico, invece è stato più volte riconosciuto nella splenomegalia associata all'Epatite ipetrofica itterogena (Cirrosi epato-splenomegalica), per esem-

pio nei casi studiati dall'Antonelli e dal Greppi, casi in cui l'origine infettiva acquisita è da ritenersi assai probabile. Sotto questo aspetto l'eosinofilia si ricollega per il suo significato all'iperplasia Reticolo-Endoteliale: entrambe sarebbero reazioni cellulari del tessuto ad un momento morboso infettivo o tossico, per ora ignoto nella sua natura forse molteplice.

Se gli elementi istioidi neoformati intervengano poi attivamente nella patogenesi della malattia per le loro proprietà funzionali, è anche difficile capire: nel nostro caso appariva qualche fenomeno di eritrofagia negli endoteli, però in misura moderata. L'azione emolitica può tuttavia svolgersi in altre forme, come abbiamo accennato, e basta ricordare l'importanza attribuita dalla scuola di Aschoff al Ret. End. nel ricambio dei lipoidi per pensare con qualche diritto ad una possibile emolisi extracellulare d'ordine chimico cui questi elementi potrebbero cooperare. *Ma senza insistere nel campo delle ipotesi, trovo più utile considerare la Reticolo-Endoteliosi e la Eosinofilia per il loro rapporto con l'etiologia del processo, come l'indizio assai probabile di una causa infettiva ignota, forse spenta dopo la sua attività primitiva, ma che ha determinato nel tessuto ospite una reazione elettiva da parte di alcune specie di elementi, e quindi lo stimolo all'iperplasia cellulare.*

In quanto allo stato dei vasi, l'ingrossamento ialino delle arterie pennicillari è frequente ad osservarsi nelle milze delle sindromi emolitiche, tanto che Eppinger vi ha attribuito un certo valore nella patogenesi della infiltrazione sanguigna nella polpa e dell'emolisi conseguente. È notevole questa partecipazione delle arterie, che da una semplice ialinosi dei minimi rami pennicillari può passare a quadri più complessi, riscontrati in singoli casi ed in rapporto più o meno evidente con gli altri segni istologici dell'emolisi: per esempio un processo diffuso di mesoarterite nelle arterie parenchimali, con placche di calcificazione, in un ittero emolitico operato dal Losio. Nel caso descritto dal Montagnani, esisteva invece una arteriosclerosi imponente con ipertrofia dei rami arteriosi e spiccata emosiderosi sottocapsulare; senonchè l'assenza di congestione e di iperplasia nella polpa (milza piccola) e il quadro clinico dell'anemia non offrono alcuna prova in favore di una iperemolisi splenica: l'accumulo del ferro di per sè solo non è un criterio sufficiente, come dimostra la deposizione pigmentaria caratteristica della cosidetta Emocromatosi.

Nel nostro caso abbiamo trovato qualche segno di ingrossamento ed infiltrazione ialina nelle arterie pennicillari, non però nella misura osservata dall'Eppinger nella milza dell'Anemia perniciosa. Il concetto dell'autore viennese non è stato accettato (v. Micheli), ma sta il fatto che questo processo arteriolare si dimostra sopratutto frequente nel quadro istologico di splenomegalie che offrono tra loro altri punti di contatto e sono in sicuro rapporto con sindrome emolitiche: un reperto simile al nostro si ritrova ancora nel caso dell'Antonelli, ed ancora nelle forme di Epatite cui abbiamo accennato (Greppi, Antonelli).

***

In conclusione il quadro istologico della milza dimostra che la splenomegalia è in rapporto essenziale con tre fattori morbosi: l'iperemolisi, la metaplasia mieloide, la reazione iperplastica del tessuto.

La splenectomia ha offerto un corredo di osservazioni ematologiche ed istologiche la cui importanza per lo studio della malattia risulta evidente già dalla discussione sui vari elementi. Una parte di questi fatti giustifica e completa il giudizio diagnostico, altri illuminano il significato ed anche, per quanto in via indiretta e relativa, la natura del processo. L'esito clinico dell'operazione rappresenta la conferma ultima di tutto il ragionamento.

L'intervento è stato proposto con lo scopo di liberare l'organismo dallo strumento principale dell'emolisi morbosa, causa prima e predominante dell'anemia. Restava una riserva sulle condizioni del sistema emopoietico, che lasciavano sospettare una attività formativa qualitativamente abnorme e maligna anche in seno al midollo; lo stato generale del malato dava poi a temere un insuccesso.

In realtà, nonostante le gravi condizioni il paziente ha tollerato il trauma chirurgico e l'impoverimento del sangue che ne era conseguenza inevitabile, superando il primo shoc con le proprie forze: la trasfusione sanguigna, operata il giorno seguente, ha segnato l'inizio ben netto del miglioramento successivo. La buona resistenza alla splenectomia da parte dei malati di anemie gravi, anche a tipo pernicioso, è già stata notata dai chirurghi che riportano le statistiche più forti (Mayo); l'esempio nostro deve incoraggiare al tentativo per altri casi in cui si possa ancora attendere con ragione un beneficio.

Asportata la milza, tutti i segni clinici dell'emolisi sono scomparsi rapidamente: le ricerche eseguite circa 15 giorni dopo — quando fu possibile raccogliere gli escreti — hanno dimostrato tracce di urobilina, una lieve bilirubinemia, un'eliminazione di bilina per le feci pari a mmgr. 50 in media. Tenuto conto della migliorata crasi sanguigna (Hb. 45 %), l'Indice emolitico si è ridotto a poco più di uno: 1,4 il 25 marzo. Il 15 aprile si trova ancora un Indice emolitico pari a 1,6: l'emolisi dunque resta nei limiti normali.

Il quadro istologico ha rivelato i fatti caratteristici dell'emolisi ultrasplenica; il decorso postoperatorio dimostra che la milza era realmente il centro principale dell'intenso processo emodistruttivo, tanto che l'asportazione dell'organo ha eliminato questo fattore morboso già così grave. Il giudizio clinico non poteva trovare conferma più netta.

A sua volta l'emopatia di tipo pernicioso è stata messa in luce da un corteo di fenomeni veramente sorprendenti per il ritmo con cui si sono manifestati.

Prima dell'operazione, anche nelle fasi più gravi dell'anemia, i segni ematologici perniciosiformi si sono sempre limitati all'ipercromia con macrocitosi ed alla leucopenia: nessuna forma nucleata è mai comparsa in circolo. Erano segni molto sospetti per una funzione qualitativamente pervertita; di per sè però non avrebbero lasciato pensare ad una attività midollare molto vivace senza l'ausilio dei dati del Ricambio emoglobinico, che obbligavano ad ammettere una eccitazione dell'emopoiesi per parziale compenso al processo distruttivo. La mancanza di forme giovani nel sangue circolante (anche la reazione granulo-filamentosa non si dimostrava accentuata) non poteva ingannare circa la reale condizione dei tessuti formativi, poichè in questi era d'uopo supporre una intensa e morbosa attività.

Si veniva così ad ammettere, in via di probabilità, un certo contrasto tra il reperto del sangue circolante e lo stato attivo del midollo, il primo espressione parziale e lontana del secondo. È quel contrasto che, spinto in altri casi fino ad un grado così alto da nascondere quasi affatto la condizione reale degli organi emopoietici, dà origine alle cosidette sindromi pseudo-aplastiche, nelle quali il reperto morfologico non permette il riconoscimento diretto e facile del processo mielopatico. Con un meccanismo oscuro, forse non molto diverso da quello che dà luogo alle forme pseudo-leucemiche, il disaccordo si ripete non di rado, e più o meno notevole, anche per l'Anemia perniciosa: la metaplasia mieloide, l'invasione di tessuto attivo in luogo del midollo giallo-diafisario, possono restare mascherate sotto un quadro morfologico d'anemia semplice che nei casi più gravi arriva fino a simulare l'atrofia del tessuto emopoietico e quindi la sindrome ematica dell'Anemia aplastica (Greppi).

In grado più modesto, il disaccordo fra sangue circolante e stato del midollo era facile a supporre anche nel nostro caso. Molto più arduo era riconoscere un'eventuale partecipazione della milza all'emopoiesi morbosa: il volume dell'organo non può certo far sospettare di per sè solo un'attività mieloide nel tessuto, perchè — come dimostrano i casi del Bignami e dello Strümpell — la splenomegalia associata all'Anemia perniciosa può dipendere da fattori diversi, congestione, iperplasia, fibrosi, che non hanno alcun rapporto colla ripresa della funzione emopoietica.

L'esame istologico, sopratutto lo studio del succo splenico ha dimostrato quanto fosse intensa l'attività mieloide megaloblastica in seno al tessuto. Ma la comparsa in circolo dei megaloblasti nei giorni seguenti alla splenectomia ci ha dato la prova obbiettiva del carattere sistematico di questo processo, interessante il midollo osseo allo stesso modo che la milza. Dalla « crisi sanguigna » che è seguìta all'intervento, si deve concludere in realtà in questo senso: midollo iper-metaplastico, fortemente inibito nel potere d'espulsione degli elementi neoformati; l'asportazione della milza ha mobilizzato in primo tempo le cellule immature normo e metaplastiche. In secondo tempo è venuto meno lo stimolo formativo atipico ed ha prevalso invece l'emopoiesi normale, eritroblastica, con segni di vivace attività (emazie nucleate, leucocitosi, reazione granulo-filamentosa spiccata), ed in equilibrio vantaggioso rispetto all'emolisi.

Dunque: netta dimostrazione dell'emopatia a tipo pernicioso, a diffusione sistematica; quadro ematologico parziale, a tipo « pseudo », smascherato dalla splenectomia; ripristino della funzione midollare normale dopo l'allontanamento della milza, per lo meno durante la fase di miglioramento.

È interessante notare come alla sintomatologia « pseudo » concorresse non solo il midollo, ma anche la milza in quanto tessuto emopoietico atipico: degli elementi osservati in gran copia negli strisci di succo splenico e nelle sezioni istologiche, nessuno è mai stato riconosciuto nel sangue circolante. Il freno ignoto che trattiene le cellule nel luogo d'origine è probabilmente una proprietà generale intrinseca al tessuto emopoietico. L'effetto mobilizzatore della splenectomia ha fatto pensare — e lo abbiamo già ricordato — ad

un'influenza regolatrice che la milza eserciterebbe sul midollo: dobbiamo ammettere che quest'influenza si svolga anche nel seno stesso della milza, come un'azione prodotta dal tessuto proprio dell'organo sopra ogni focolaio mieloide? È puro campo d'ipotesi: sta il fatto che, comunque si voglia interpretare, questo effetto mobilizzatore nel nostro caso è stato imponente e ricco di significato perchè ha messo in luce, indipendentemente dal reperto anatomico della milza, la reale condizione morbosa del sistema emopoietico.

Io insisto in questo concetto, che cioè il midollo osseo fosse in istato di forte attività formativa anche in piena malattia, nonostante la deficienza della crasi sanguigna e la scarsità del reperto ematologico. Avviene così, in fondo, nella stessa Anemia perniciosa tipica fintantochè non si giunge alle fasi terminali di esaurimento: lo prova il reperto anatomico del midollo rosso diffuso nelle porzioni diafisarie, nonchè i lunghi periodi di equilibrio nel grado dell'anemia per quanto persista intenso il processo d'emolisi. Lo dimostra in via indiretta l'osservazione di un fenomeno più generale ma di chiaro significato: le variazioni del metabolismo basale in rapporto manifesto con le fasi della malattia. Dalle ricerche compiute in America dapprima, poi confermate anche altrove ed in epoca recente, risultano valori elevati nel consumo dell'ossigeno durante gli stadi gravi, valori normali nei periodi di remissione, naturalmente all'infuori da altri momenti (febbre, complicazioni morbose ecc.) atti di per sè ad eccitare gli scambi gazosi (Mayer e Du Bois, Curschmann e Bachmann, ecc.). Come per le leucemie, anche per le Anemie perniciose l'aumento del consumo d'ossigeno è l'espressione dell'attività cellulare dei tessuti emopoietici, eccitata e deviata nella sua duplice funzione formativa e distruttiva.

Nel nostro caso lo studio del metabolismo basale è riuscito assai istruttivo. Le diligenti ricerche sono state compiute dal dottor Rossi, e rimando al lavoro particolare di lui per i dettagli. Risultava un consumo elevato d'ossigeno, in media intorno a + 40 (espresso secondo il metodo del Benedict) nell'acme della malattia, che si è ridotto a valori assolutamente normali (+ 5 in media) dopo l'operazione, in pieno progresso della crasi sanguigna. L'asportazione della milza, per il venir meno del processo metaplastico ed emolitico, ha provocato di per sè sola un abbassamento così notevole del metabolismo. È verosimile che l'organo stesso, per le sue funzioni cellulari esaltate, contribuisse ad elevare sopra la norma il consumo dell'ossigeno, però il fattore predominante resta sempre il tessuto midollare pervertito nelle sue proprietà formative. Si noti ancora: ricambio basale ridotto proprio quando si afferma la ripresa della crasi sanguigna e l'Hb. sale da 27 a 65 % (29 aprile). L'attività rigeneratrice midollare conseguente alla splenectomia non sembra dunque significare un maggior lavoro per il tessuto nè per l'organismo in generale: più che di iperplasia, tutto fa pensare trattarsi del ricupero della funzione normale, di un midollo liberato dallo stato morboso di iper-metaplasia per riordinarsi nel senso dell'emopoiesi fisiologica. Questa certo si svolge vivace sopratutto nel ritmo d'espulsione degli elementi, come già abbiamo dimostrato, ma senza il carattere di un vero stato d'iperattività creatosi *ex novo* dopo l'asportazione della milza.

Venendo finalmente al terzo gruppo di osservazioni istologiche — l'iperplasia Reticolo-Endoteliale e l'Eosinofilia — troviamo qui un insieme di fatti che naturalmente non potevano offrire alcun indizio clinico: come espressione di un processo reattivo cellulare del tessuto verso uno stimolo infettivo a spiccata azione sul sistema Reticolo-Endoteliale della milza (e forse anche degli altri organi emopoietici), portano un notevole appoggio all'ipotesi etiologica già messa avanti a favore di una infezione acquisita, di natura ignota, che si è localizzata per eccellenza nella milza provocando il risentimento anatomico e funzionale del Ret. End. e dell'apparato emopoietico in senso lato.

*
* *

Come possiamo definire, se non altro per un criterio di classificazione nosologica, questa complessa emopatia dominata dal processo a carico della milza?

Con gli argomenti forniti dalla splenectomia, a piena ragione manteniamo il concetto che meglio aderiva alla sindrome clinica: la cosidetta varietà splenomegalica dell'Anemia perniciosa, in cui però l'importanza del fattore splenico è tale che merita un più netto richiamo nella dominazione, giustificando il titolo di « *Splenomegalia emolitica con anemia a tipo pernicioso* ». Nella letteratura abbiamo trovato notevoli analogie con casi che più o meno si riuniscono al quadro dell'Ittero emolitico: quello dell'Antonelli, così affine anche nel quadro anatomico della milza, presentava la diminuzione della resistenza globulare. D'altra parte abbiamo visto il Pende riconoscere nel campo della Perniciosa splenomegalica un gruppo di casi caratterizzati dalla reazione mieloide metaplastica in seno alla milza. A me sembra eccessivo voler distinguere quasi tre sotto-varietà nell'àmbito già ristretto di questa sindrome sulla base di differenze istologiche: fibrosi (Bignami), congestione e iperplasia della polpa (Strümpell), reazione mieloide (Pende). I due ultimi processi compaiono insieme intimamente associati nel nostro caso: la diversa natura dell'agente patogeno, il modo di reagire del soggetto e dei suoi organi emopoietici, la durata della malattia possono concorrere a modificare il quadro istologico. Buona parte dei pazienti non è stata sottoposta all'intervento chirurgico contro la splenomegalia, e questo ci priva di molti elementi di giudizio.

Il quadro istologico dunque non aiuta a separare il tumore di milza dell'Ittero emolitico da quello della Perniciosa splenomegalica, ma anzi si mostra sostanzialmente analogo in questi singoli casi in cui soltanto gli argomenti clinici possono invitare più all'una o all'altra malattia. Per più forti ragioni è giusto parlare di forme miste, o meglio di un processo intermedio ad etiologia acquisita criptogenetica, che delle malattie tipiche riunisce in sè le due condizioni morbose caratteristiche: l'emolisi splenica e la metaplasia midollare. Il distacco dal tipo comune del morbo del Biermer, già evidente per la sindrome clinica e per il decorso, si afferma anche sotto l'aspetto anatomico: un simile complesso di reazioni cellulari è in gran parte estraneo alla Perniciosa, in cui il risentimento della milza suole limitarsi alla congestione della polpa ed alla ricchezza di pigmento. L'enorme tumefazione dell'organo corrisponde ad un momento morboso attivo ed importante, forse

rappresenta — come reazione del tessuto all'ignoto agente patogeno — il focolaio primitivo e principale dell'emopatia.

Tutto concorre a mettere in mostra il predominio della milza nel quadro di questa singolare malattia, per quanto le ripercussioni ematologiche della splenectomia abbiano rivelato chiaramente l'esistenza della lesione midollare perniciosiforme. Vien fatto di chiederci se la metaplasia mieloide non si possa considerare in rapporto di dipendenza con la splenomegalia, o per meglio dire con il processo morboso localizzato nella milza, il quale oltre ad eccitare il potere emolitico dell'organo avrebbe svolto anche un'azione perturbatrice sulla struttura cellulare dell'intero sistema emopoietico. In altri termini, dobbiamo ammettere una forma di Anemia perniciosa secondaria ad una malattia della milza, conseguenza ultima e grave di un processo emolitico-metaplastico ad azione generale ma a sede splenica prevalente?

È un quesito molto interessante per la patologia del sangue, come tuttociò che ha rapporto con la genesi del morbo del Biermer: un concetto già adombrato — come abbiamo visto — dall'Antonelli e dal Pende. Accanto alle forme dipendenti dal Botriocefalo, dalla gravidanza, e fino a un certo punto dalla sifilide, accanto alle sindromi perniciose provocate da stenosi intestinali ecco offrirsi altri casi, rari ma non eccezionali, nei quali la milza dimostra essere l'organo primitivamente colpito da un ignoto agente morboso, ed al quadro emolitico-splenomegalico si aggiunge in secondo tempo la metaplasia mieloide.

Tale almeno è la successione reale dei sintomi offerta dal nostro esempio. La sindrome di anemia a tipo semplice ipocromico, con tumore di milza, sicuramente provata dagli esami medici nel primo stadio della malattia, acquista un significato notevole sotto questo riguardo, e del resto corrisponde all'esperienza degli autori in altri casi simili. Tutte le manifestazioni cliniche successive hanno confermato l'importanza della milza nel quadro morboso, anche dopo la comparsa dei segni ematici perniciosiformi.

Il decorso postoperatorio a sua volta ci offre altri elementi di giudizio. Sono passati più di dodici mesi dall'operazione (marzo 1926): dopo il primo rapido miglioramento sanguigno e generale, le condizioni del paziente hanno seguito un progresso più lento ma costante fino ad oggi. Lo stato subiettivo è ottimo, così da permettere lavori manuali: colorito rosso vivace al volto ed alle mucose, fegato ridotto a poco più del volume normale; non vi è più accenno di subittero; funzioni gastro-intestinali integre; tracce lievi di urobilina. Però nel mese di settembre, per circa una settimana, comparvero dolori addominali con diarrea, febbricole, urobilinuria: l'episodio si è dileguato con opportuno regime, senza portare un influsso apprezzabile sullo stato del sangue.

Attualmente si mantengono le condizioni generali di benessere, senza l'ausilio di nessuna terapia.

Gli esami ematologici, riassunti nella tabella, dimostrano un progresso graduale e spontaneo della crasi sanguigna: l'emoglobina ha raggiunto da vari mesi il valore di 75-80 % ed oltre; la cifra dei globuli è alquanto oscillante, ma si deve in parte al metodo di determinazione: le emazie del soggetto hanno una certa tendenza agglutinante, osservata dopo la splenectomia, che pro-

voca forti sbalzi nelle letture. In ogni modo dai dati di globuli e di pigmento risulta un valore globulare pari ad 1 o di poco superiore. Persiste una discreta leucocitosi, con un buon numero di linfociti negli ultimi esami. Il reperto qualitativo, scomparsi affatto i megaloblasti dopo la loro fugace presenza nei primi giorni dall'intervento, si è ormai ridotto ai segni di una vivace emopoiesi di tipo normale, con presenza di normoblasti, corpi di Jolly, qualche raro policromatofilo, qualche mielocito: veri macrociti non si vedono più, nonostante il valore globulare piuttosto alto, però si nota una discreta anisocitosi con prevalenza dei globuli a diametro maggiore.

Il miglioramento dunque appare notevolissimo e duraturo: ma non si può lasciare ogni riserva circa la regressione reale e completa della metaplasia mieloide quando ancora persiste il valore globulare un po' alto e si ritrovano gli altri segni di una funzione emopoietica non del tutto normale. Una importanza forse maggiore dobbiamo riconoscere all'episodio morboso intercorso nel settembre, sei mesi dopo la splenectomia: esso ha ripetuto molto da vicino il tipo delle manifestazioni intestinali e generali che avevano segnato l'inizio e le fasi successive della malattia. È davvero interessante questa ripresa periodica dei sintomi a carico dell'apparato digerente, che ancora ha provocato la ricomparsa della urobilinuria pur senza compromettere la crasi sanguigna: sta forse a rappresentare la via d'ingresso, la prima localizzazione dell'ignoto agente morboso da cui ha avuto sviluppo l'emopatia? Purtroppo l'etiologia di questi processi si sottrae ancora alle comuni indagini, però il sospetto di una infezione d'origine intestinale sembra più che legittimo davanti ad osservazioni cliniche così chiare, e dovrebbe ispirare ogni possibile ricerca in proposito.

Per quanto la splenectomia abbia salvato letteralmente il paziente da una fine certa e rapida, restituendolo alla condizione di benessere con la scomparsa di tutti i segni morbosi gravi, pure noi, a distanza di 12 mesi ed in base ai fatti ancora osservati, non siamo in grado di dichiarare la guarigione della malattia. Il decorso postoperatorio può entrare ancora nei limiti di una remissione del processo emopatico: certo una remissione insolita per misura e durata, in confronto con i risultati molto meno felici offerti dalla splenectomia nel morbo del Biermer. Del resto, anche astraendo dal concetto di uno stato pernicioso midollare ridotto in latenza ma non soppresso con l'asportazione della milza, potremmo aspettarci l'insorgenza di una vera e propria *recidiva* di un processo morboso che, a sede prima e predominante nella milza, ha però interessato un più ampio gruppo di tessuti. Un'affezione sistematica insomma, ridotta ad un *minimum* per il venir meno del centro più attivo ma suscettibile di una ripresa per lo sviluppo vicariante degli altri gruppi cellulari affini (emolinfoglandole, cellule del Kupffer, endoteli del midollo osseo). Recidive di questo tipo, comparse dopo periodi di guarigione, sono state osservate nel campo stesso dell'Ittero emolitico primitivo, eppure è ormai vano cercar d'infirmare l'importanza del fattore splenico e l'esito della splenectomia.

L'eventuale ritorno di manifestazioni emolitico-metaplastiche verrebbe a far cadere la speranza della guarigione: di per sè però non basterebbe a smentire il concetto esposto circa la partecipazione attiva della milza alla pato-

genesi della malattia, dal momento che anche l'Ittero emolitico puro non esclude sempre la recidiva dopo il primo effetto brillante della splenectomia. E possiamo anche chiederci con ragione se un intervento meno tardivo non sarebbe riuscito a prevenire o sopprimere l'impianto del processo perniciosiforme nel midollo, che la storia clinica dimostra successivo alla malattia della milza. Quel primo stadio d'anemia semplice con splenomegalia è davvero sorprendente: si capisce il valore di un intervento compiuto allora, e l'interesse del reperto istologico della milza: si troverà già il quadro della metaplasia mieloide, o solo il complesso dei fatti emolitico-iperplastici? Certo la diagnosi è difficilissima, quando si pensi alla frequenza della sindrome «anemia splenica» come espressione clinica di processi affatto diversi (morbo del Banti, Pseudoleucemie, Splenomegalie tromboflebitiche ed altre forme più o meno classificabili): però i segni biochimici di una intensa emolisi devono già mettere sulla traccia, e se per buona sorte si manifestano in atto i fenomeni intestinali, caratteristici per il loro decorso episodico e parallelo alle variazioni dello stato generale e sanguigno, allora non si può negare a questo complesso sintomatico un significato concreto. Una volta posto il giudizio di anemia splenomegalica emolitica, d'origine acquisita e di natura ignota; anche se l'assenza della fragilità globulare farà escludere il concetto più chiaro e benigno di una forma di Ittero emolitico, si deve affrontare seriamente il problema della splenectomia come mezzo capace di sopprimere l'emolisi e di prevenire la trasformazione in senso pernicioso del sistema emopoietico. A malattia più avanzata, l'esito dell'intervento sarà soggetto all'entità di questo secondo momento morboso: il beneficio immediato è ancora nettissimo, come dimostra il nostro esempio, per il venir meno dell'emolisi e la ripresa della rigenerazione normale; la guarigione definitiva potrà essere compromessa per l'eventuale recidiva del processo già radicato diffusamente nei tessuti emopoietici.

Lo studio istologico permette fino a un certo punto di spiegare la patogenesi di una recidiva: poichè uno dei fattori più importanti della splenomegalia è lo stato proliferativo del Retic-End, è facile pensare che la compartecipazione degli elementi affini negli altri tessuti possa dare origine alla ripresa del processo morboso. L'attività emolitica si basa essa pure, all'infuori della milza, sul medesimo substrato anatomico (cellule del Kupffer e ghiandole emolinfatiche). In quanto alla reazione mieloide metaplastica, non sappiamo se abbia fin da principio una diffusione sistematica, spleno-midollare, più o meno dissimulata e contemporanea nei due tessuti, o se preceda e prevalga in seno alla milza, o se veramente rappresenti una successione morbosa, il degenerare in senso pernicioso di un'emopatia in primo tempo emolitico-ipocromica. L'osservazione del primo stadio segnato da un'anemia di tipo semplice fa ritenere quest'ultima ipotesi come la più verosimile: l'ignoto stimolo morboso insito nella milza, reso forse più attivo e complesso dalla reazione cellulare dell'organo, avrebbe influito sull'intiero sistema emopoietico provocando la ripresa dell'attività formativa degli elementi istioidi (emoistioblasti): di qui la megaloblastosi perniciosa, espressione ematologica del ritorno della eritropoiesi al tipo embrionale preepatico, a carattere sistematico (Ferrata).

Che la regressione di questo processo cellulare atipico sia possibile anche a sintomatologia non conclamata, dimostrano la netta scomparsa del quadro pernicioso nelle forme secondarie a cause note e guaribili, nonchè la ripresa dell'attività di tipo normale nel midollo osseo durante i periodi di remissione nello stesso morbo del Biermer criptogenetico — come lo Zadek ha dimostrato. Naturalmente la possibilità della regressione totale e permanente dipenderà non solo dall'allontanamento del fattore morboso primitivo, ma anche dalle radici più o meno antiche e profonde con cui il processo metaplastico si è fissato nel tessuto midollare.

Nessun criterio clinico può far prevedere con sicurezza l'esito lontano e reale della splenectomia in casi come il nostro. Basta pensare alle remissioni spontanee cui si assiste nei malati di An. pernic. grave, per non disperare degli effetti dell'intervento nelle forme in cui esso appare indicato, per quanto gravi possano essere le condizioni ematiche e generali dei soggetti. Nel nostro paziente abbiamo visto compiersi una vera resurrezione, che non ha lasciato senza sorpresa tutti coloro i quali riguardavano con legittima riserva il destino della malattia e le possibilità operative.

Io insisto sul lato pratico dell'argomento, per ragioni che giustificano questo mio contributo non meno degli interessanti quesiti relativi alla patogenesi ed alla clinica dell'affezione. Vorrei riuscire a fermare l'attenzione dei medici affinchè, davanti a casi di questo tipo, considerino il problema della splenectomia senza pregiudizi che farebbero perdere l'unico mezzo di cura ancora efficace: la riserva circa l'esito definitivo è giusta e doverosa, ma la rinuncia all'intervento chiuderebbe la via alla possibilità di una sosta lunga e completa nel decorso del male. La notevolissima resistenza di questi infermi al trauma operatorio rappresenta un fattore di relativa fiducia per la prognosi dell'intervento: una trasfusione di sangue eseguita al più presto dopo la splenectomia contribuisce validamente a superare la crisi dell'organismo, che è in rapporto primo con l'aggravamento dell'anemia. Se anche la guarigione radicale non dovesse verificarsi, pure una remissione imponente quale noi abbiamo visto avvenire nel nostro esempio, con la ripresa della salute generale e della capacità lavorativa, rappresenta già un successo terapeutico tutt'altro che trascurabile.

È di questi giorni la relazione del Livini sopra gli effetti della splenectomia nell'Ittero emolitico: in base all'esito poco favorevole osservato in un caso del tipo famigliare, che per qualche argomento clinico ed ematico accennava alla Perniciosa splenomegalica, l'A. sconsiglia risolutamente l'intervento nelle forme non pure della malattia, sopratutto in quelle a sintomatologia mista emolitico-perniciosa, che « stanno a dimostrare gli stretti rapporti patogenetici esistenti fra le due affezioni » (Ittero-emolitico cronico e An. perniciosa splenomegalica). In questi casi « la splenectomia dà risultati analoghi a quelli che essa dà nell'anemia perniciosa, e cioè praticamente negativi ». « Modesti agli inizi per quanto riguarda lo stato generale, e nulli o quasi in rapporto alla crasi sanguigna, i risultati della splenectomia anzichè migliorare vanno in questi casi sempre peggiorando ».

Si trattava però di un soggetto ammalato di eredo-lue, nè il quadro mor

boso offriva realmente rapporti molto chiari con l'An. pernic. splenomegalica (anemia discreta, non ipercromica e senza leucopenia; ittero diffuso. La splenectomia non ha provocato la comparsa di elementi atipici in circolo, solo nel midollo tibiale sono stati trovati rari megaloblasti). In ogni modo, l'esempio qui studiato permette di non accettare il severo giudizio dell'A. contro l'opportunità dell'intervento nei casi di Splenomegalia emolitica perniciosiforme: qui la metaplasia mieloide era ben altrimenti grave e profonda, eppure non ha impedito l'esito in primo tempo fortunatissimo della splenectomia. Il lavoro del Livini dimostra quanto sia opportuno un contributo clinico che incoraggi alla diagnosi giusta ed all'intervento il più precoce possibile in questa varietà morbosa, sulla scorta di un esempio bene documentato ed altamente significativo.

CONCLUSIONI.

In un caso classificabile come An. pernic. splenomegalica, l'indagine clinica ha dimostrato l'intervento di due condizioni patologiche fondamentali: l'emolisi splenica e la metaplasia mieloide. L'importanza della milza nel quadro della malattia, come strumento dell'emolisi e centro di reazione morbosa all'ignoto agente causale, è messa in luce dal decorso iniziale, dalle crisi successive, dall'esito insolito della trasfusione, dall'effetto benefico della splenectomia. La definizione più propria del processo sarebbe perciò: Splenomegalia emolitica con anemia perniciosiforme, di origine acquisita criptogenetica.

Il quadro istologico della milza ha dimostrato: 1) i segni di un'intensa emolisi; 2) la reazione mieloide metaplastica del tessuto; 3) l'iperplasia del Ret-Endotelio. Quest'ultimo fatto, molto spiccato e caratteristico, insieme con l'intensa eosinofilia rappresenta probabilmente un modo di reazione cellulare ad un agente infettivo. È verosimile che la via d'ingresso dell'ignota causa patogena sia da cercarsi nell'intestino, certo la comparsa precoce ed episodica dei disturbi entero-colitici è un elemento tipico nella sintomatologia.

La trasfusione di sangue ha provocato una crisi emolitica con manifesta partecipazione della milza. Il pigmento iniettato è stato distrutto rapidamente, ed eliminato secondo i modi propri del Ricambio emoglobinico; lo stato del sangue ha subìto un peggioramento ulteriore. Questo esito tutt'affatto particolare della trasfusione, se confermato in casi di Ittero-emolitico splenomegalico, rappresenterà una netta contro-indicazione alla terapia sanguigna nel le sindromi dominate dall'attività emolitica della milza.

La splenectomia, operata in condizioni di estrema gravità, ha avuto per effetto la scomparsa immediata dell'emolisi morbosa e la rapida ripresa dell'attività emopoietica di tipo normale per parte del midollo, precedute da una fugace ma imponente « crisi sanguigna » che ha messo in evidenza il processo di metaplasia a tipo pernicioso già insediato nel tessuto. Lo sviluppo di questa crisi sanguigna pare in rapporto con il turbamento che l'asportazione della milza produce nel ritmo di espulsione delle cellule dal tessuto emopoietico.

Il beneficio portato dalla splenectomia nel quadro ematologico e generale è stato notevolissimo e perdura finora (dopo 1 anno), sebbene l'esame del sangue riveli i segni qualitativi di una emopoiesi non del tutto normale. Si tratta più

probabilmente di una remissione anzichè di vera guarigione, ed il carattere sistematico del processo, quale si manifesta negli stadi avanzati, lascia comprendere la patogenesi di un'eventuale recidiva. Tuttavia l'asportazione della milza ha interrotto il decorso della malattia midollare, dimostrando anche sotto questo aspetto l'importanza dell'organo come fattore morboso. Si può pensare con fondamento che un intervento precoce riesca a sradicare la reazione perniciosiforme in un periodo in cui essa sia suscettibile di regressione completa e duratura: ed anzi nella prima fase della malattia, distinta dai sintomi di un'anemia semplice ipocromica, può darsi che la splenectomia sia capace di prevenire totalmente il processo metaplastico. In questo modo verrebbe confermato il concetto di una sindrome d'Anemia perniciosa successiva e secondaria ad una splenopatia di tipo iperplastico-irritativo, che a sua volta rappresenta verosimilmente il centro principale di attività e di reazione verso l'ignoto agente patogeno.

Anche a malattia avanzata, in soggetti gravemente compromessi, la tolleranza all'intervento e la remissione postoperatoria rappresentano un tale beneficio da incoraggiare per tutti gli altri casi nell'unico tentativo capace di interrompere ancora, in modo netto e non effimero, il corso fatale dell'emopatia.

***

Ringrazio il prof. Zoja per la feconda discussione da lui condotta sull'argomento; ed i colleghi Rossi, Bareggi e Corrias per l'aiuto datomi nelle ricerche (1).

BIBLIOGRAFIA.

AKIBA. *Ueber Wucherung d. Retik.-Endoth. in Milz.* Virch. Arch., Bd. 260, 1926.
ANTONELLI. *Effetti della spleenctomia su di una partic. forma di ittero emolitico acquisito con An. a tipo pernicioso* Policl., Sez. med., 1913.
ID. *Cirrosi biliare ipertrof. a forma ipersplenomegalica.* Policl., Sez. med., 1919.
ASHBY a. SOUTH. *Splenic Anaemia of joung children treated by Splenectomy.* Br. Med. Journ., n. 3401, 1926.
BANTI. *La splenomeg. emolit. anemopoietica.* Sperim., 1913.
BIFFIS. *Sull'ittero emolitico.* Rif. Med., 1915, 1-2-3-4.
BIGNAMI. *Anemia splenica e pseudoleucemia.* XIII Congr. Med. int., 1903.
BOLAFFI. *La milza considerata nei suoi rapporti con la funz. emopoietica.* Arch. Patol. e Clin. Med., vol. IV, 1925.
BRUGSCH-RETZLAFF. Zeits. f. exper. Path., Bd. II, 1912.
CARR. *Pernicious Anemia: a study of one hundred and forty-eight cases.* Am. Journ. Med. Sc., CLX, 1920.
CASTIGLIONI. *Le splenomegalie e il loro trattam. chirurg.* Milano, 1924.
CECONI. *Splenomegalia emolitica.* Il Policl., Sez. med., 1919.
CURSCHMANN u. BACHMANN. *Ueber den respirat. Stoffwechsel bei perniz. Aämie.* Deut. Arch. klin. Med., 152, 1926.
EPPINGER. *Die Hepato-lienalen Erkrank.* Berlin, 1920.
FABER. Citato da WIECHMANN.
FERRATA. *Le Emopatie,* vol. 2. Milano, 1923.
FRANCK. *Aleukia splenica.* Berl. klin. Woch., 1916, n. 21.
GOLDSCHMID ISAAC. *Endothelyperplasie als Systemerkrank.* Deut. Arch. f. klin. Med., 138, 1922.

(1) La tavola delle microfotografie sarà unita agli estratti.

GREPPI. *I valori norm. del ricambio emoglobinico.* Arch. Pat e Clin. Med., v. V, 1926.
ID. *Anemie aplastiche e pseudo-aplastiche.* Arch. Pat. e Clin. Med., v. IV, 1925.
ID. *L'epatite ipertrof. infett. con ittero e splenomeg.* Policlinico, Sez. med., 1925.
HADEN-RUSSEL. *An. ipercromica con stenosi neiplast. del duodeno e vie biliari: remissione dopo l'operazione.* Journal of Laboratory, vol. XI, n. 5, 1926.
HOLLER. *System der Anämien.* Zeit. f. klin. Med., Bd. 103, 1926.
HUMMEL. *Knochenmark und Blutbild in ihrer Beziehung zur aplastichen Anämie.* Zeit. f. Kinderheilk., Bd. 32, 1922.
HUBER. Citato da ROESE.
KLEMPERER u. HIRSCHFELD. *Milzexstirpation zur Behandlung der perniziösen Anämie.* Die Ther. d. Gegenwart, 1913.
KRAHN. *Retikul.-Endoth. Reaktion.* Deut. Arch. f. kl. Med., Bd. 152, 1926.
KUTTNER. *Studien zum Krankheitsbild der perniziösen Anämie.* Arch. Verd. Krank., Bd. 37, 1926.
KRUMBHAAR. Journ. of Am. Med. Ass., 1916.
LIVINI. *La splenectomia nell'ittero cronico emolitico splenomegalico.* La Cl. Med. Ital., a. LVII, 1926.
LOSIO. *Un caso singolare di ittero emolit. splenomegalico.* Policlinico, Sez. med., 1919.
MAAS. *Hämotytisch. Ikterus o. pern. An.?* Mitt. Grenzg. Med. u. Chir., Bd. 38, 1924.
MAYER-DU BOIS. *Bas. Metab. in pernic. Anaemie.* Arch. of int. Med., vol. 17, 1916.
MAYO. *Blood diseas. deepnd. on path. condit. of spleen.* Journ. of Am. Med. Ass., 83, 1924. (VI Congresso intern. Chirurgia Londra).
MICHELI. *Indicaz. di operab. nelle varie forme di splenomegalia.* Minerva Medica, 1925.
ID. *L'anemia perniciosa progressiva.* Folia clin., chim. e microsc., vol. IV, 1912.
MOJNIHAN. The Lancet, 1921.
MOSSE. Mediz. Gesellsch., Berlin, 1913.
MONTAGNANI. *Milza emolitica arteriosclerotica con sindrome di Anemia grave.* Lo Sperimentale, 1918.
MÜLLER. Citato da EPPINGER.
NAEGELI. *Blutkrankheiten.* Berlin, 1924.
OESTREICH. *Ueber die Haufüng der Fällen v. Anemia perniciosa.* Krankheitsforschung, Bd. 2, 1926.
PENDE. *Sulle Anemie gravi con splenomegalia.* Policl., Sez. med., 1910.
ID. *Sull'An. pern. splenomeg.* Arch. Pat. e Clin. Med., vol. I, 1922.
ROESE. *Ueber d. Einfl. d. Milzextirp. a. d. rote Blutbild.* Zeit. f. klin. Med., Bd. 102. 1925.
ROBINSON. *The vascular mechanism of the spleen.* Am. Journ. of Pathol., vol. 2, 1926.
ROSSI L. Arch. Patol. e Clin Med., V, 1926.
ID. Folia Clin. Chim. et Microsc., I, 1926.
ROSSI F. *La trasfus. sanguigna.* L'Osped. Magg., 1924.
SCHITTENHELM. *Krankh. d. Blutes.* Berlin, 1925.
SILVESTRINI. *Estirpaz. d. Milza.* Bologna, 1918.
SISTO. *Ricerche sull'An. pern. progr.* Policl., Sez. med., 1914.
SORGE. *Note critiche e sperimentali sugli effetti della estirpazione della milza.* Boll. Soc. Biol. Sperimentale, vol. I, 1926.
STRÜMPELL. *Zur Kenntnis der Anaemia splenica.* Arch. f. Heilkunde, 18, 1877.
TERWEN. *Veb. e. neues Verfahr. zum quant. Urobil.* Deut. Arch. f. kl. Med., 149, 1925.
TURC. Deut. med. Woch., 1914.
VOGEL. Citato da ROESE.
WALTZ. Zeits. f. gesam. exper. Med., 31, 1922.
WEICKSEL. *Stoffwechselunters. bei blutransfundierten Perniziösen.* Zeit. kl. Med., 102, 1925.
WEILL et ISCH-WALL. *La transfusion du sang.* Masson, 1925.
WIECHMANN. Münch. med. Woch., 1926, n. 9.
ZADEK. *Blut- und Knochemarkbefunde am Lebenden bei kryptogenetischer perniziöser Anaemie, insbesondere im Stadium der Remission.* Z. f. klin. Med., 95, 1922.
ZOJA. *Sulla clin. d. Ret.-End.* Soc. Lomb. Scienze Med., 1926.
ZUCCOLA. *La cura delle anemie gravi mediante la trasfusione.* Policlinico, Sez. med., 1923, n. 5.
ZYPKIN. *Zur Lehre v. d. An. Splenica.* Berl. kl. Woch., 1903, 961.

II.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Testicoli e ricambio degli idrati di carbonio.

Influenza dei testicoli sulla reazione glicemica alimentare ed all'adrenalina.

Prof. S. MARINO.

In una precedente nota (1) abbiamo riferito i risultati ottenuti trattando gli animali prima e dopo l'asportazione dei testicoli con l'insulina.

In queste ricerche è stato osservato che gli animali castrati aumentano verso l'insulina la loro resistenza la quale, appena accennata pochi giorni dopo la castrazione, diventa molto evidente dopo alcuni mesi.

In generale gli animali castrati possono sopportare senza alcun disturbo dosi fino a due-tre volte maggiori di quelle, che hanno provocato la sindrome ipoglicemica prima della castrazione.

L'azione ipoglicemizzante dell'insulina appare diminuita ed inoltre all'abbassamento del tasso glicemico segue un rapido rialzo fino al tasso normale.

I risultati di queste esperienze fanno riconoscere che esiste una analogia circa il comportamento all'insulina degli animali castrati e spancreatinizzati.

È da osservare però, che mentre nell'animale, dopo l'asportazione del pancreas, consegue un aumento evidente del tasso glicemico, tale da giustificare pienamente l'aumentata resistenza all'insulina, nell'animale castrato il tasso glicemico o resta invariato o subisce modificazioni poco apprezzabili, talchè da questo punto di vista l'aumentata resistenza degli animali castrati all'azione ipoglicemizzante dell'insulina non trova facile spiegazione.

A questo proposito è bene rilevare, come abbiamo accennato in un precedente lavoro (2) che la persistenza attorno al valore normale del tasso glicemico non esclude la possibilità di un meccanismo glicoregolatore compromesso, che possiamo mettere in evidenza con la prova della glicemia alimentare.

Picazio (3), in base ai risultati ottenuti negli animali dopo l'asportazione dei testicoli, ammette che la secrezione interna genitale contribuisce a regolare il ricambio degli idrati di carbonio e che comunque agisca, sia stimolando l'attività funzionale del pancreas, sia influendo direttamente sui processi della

(1) *Policlinico*, Sez. Medica, 1926.
(2) *I problemi della nutrizione*, 1926.
(3) *Folia Medica*, 1926.

glicolisi, aumenta la tolleranza dei carboidrati, in analogia, per quanto in misura minore, alla secrezione pancreatica.

Tenendo conto dei fatti suaccennati e di tutto quanto è noto a proposito dell'influenza che gli organi genitali esplicano sul ricambio degli idrati di carbonio, allo scopo di indagare se l'aumentata resistenza all'insulina si possa mettere in relazione a perturbamenti del ricambio abbiamo creduto opportuno di stabilire esattamente il rapporto fra glandole genitali maschili e ricambio degli idrati di carbonio.

Tecnica e materiale di ricerca.

Le esperienze furono condotte su cani, di media taglia, giovani, i quali prima di essere sottoposti all'esperimento, venivano tenuti a dieta pressochè costante almeno per 10 giorni.

In seguito all'animale, a digiuno da 12 ore, veniva somministrata per bocca una data quantità di zucchero che, in precedenti ricerche si era addimostrata la più adatta a dare piccole variazioni della concentrazione glicemica, determinando il tasso glicemico prima e dopo mezz'ora, un'ora e successivamente ogni ora fino alla sesta ora.

La stessa quantità di zucchero veniva somministrata, ad intervalli, dopo l'asportazione dei testicoli.

Dal confronto delle variazioni glicemiche, che si ottenevano dopo la somministrazione dei varii zuccheri prima e dopo la castrazione, si poteva dedurre quale importanza spetti alla secrezione interna testicolare sulla utilizzazione degli idrati di carbonio.

Gli zuccheri adoperati sono: glucosio, lattosio, levulosio, saccarosio, sciolti in cc. 100 di acqua e somministrati a mezzo di sondina adatta.

Inoltre per ogni animale abbiamo seguito il comportamento della glicemia adrenalinica prima e dopo castrazione adoperando mgr. 0,5 di adrenalina Park e Davis per iniezione sottocutanea.

Per il dosaggio dello zucchero del sangue abbiamo adoperato il micrometodo di Bang seguendo le modalità di tecnica indicate in un lavoro precedente (1).

Risultati. — Riassumiamo nelle tabelle seguenti i risultati ottenuti, avvertendo che dei 6 cani sottoposti all'esperimento, diamo solamente i protocolli dei primi quattro, tralasciando quelli degli ultimi due cani, che hanno dato risultati identici ai primi.

(1) l. c.

CANE N° 1.

Giorno	Peso dell'animale kg.	Zucchero somministrato e Quantità	Tasso glicemico per 1000 cc. sangue									*Annotazioni*
			Iniziale	dopo ore								
				1/2	1	2	3	4	5	6	7	
4. I. 1925	7	gr. 7 glucosio	0,86	0,86	0,84	0,91	0,89	0,85	0,82	0,78		
8. » »	»	» 14 lattosio	0,85	0,78	0,75	0,82	0,86	0,78	0,80	0,84		
12. » »	»	» 21 levulosio	0,88	0,92	0,80	0,89	0,89	0,85	0,82	0,79		
16. » »	»	» 14 saccarosio	0,71	0,79	0,82	0,78	0,80	0,78	0,78	0,84		
20. » »	»	mg. 0,5 adrenal.	0,78	0,92	0,98	0,84	0,76					
												Giorno 26. 1. 25. Si pratica l'asportazione dei testicoli.
4. 2. »	»	gr. 14 lattosio	0,77	0,89	0,89	0,75	0,86	0,82	0,80	0,87		
20. » »	»	» 7 glucosio	0,96	1,03	1	0,92	0,82	0,86	0.96	0,82		
4. 3. »	»	mg. 0,5 adrenal.	0,96	0,96	0,82	1,42	1,28					
3. 7. »	9	gr. 9 glucosio	0 95	1,14	1,21	1,07	1,05	1	0,89	0,90		
8. » »	»	» 27 Levulosio	0,82	0,75	0,71	0,85	0,89	0,71	0,82	0,79		
26. » »	»	mg. 0,5 adrenal.	0,71	0,85	0,92	1,10	1	0,92				
16. 10. »	»	gr. 9 glucosio	0,78	1,21	1,07	0,78	1	0,89	0,85	0 79		
20. » »	»	» 27 levulosio	0,75	0,96	0,84	0,75	1,11	1,46	0,92	0,77		
24. » »	»	» 18 saccarosio	0,71	1	0,75	1,10	1,25	1,21	1,11	0,91		

Abbiamo somministrato per bocca prima e dopo l'asportazione dei testicoli, ad intervalli vari, la stessa dose dei diversi zuccheri. Le variazioni quantitative della glicemia, consecutive alla somministrazione di questi zuccheri, presentano in complesso scarse variazioni. Il glucosio però, dopo la castrazione produce un aumento del tasso glicemico, che scarso e di breve durata in principio, diventa più marcato e di maggiore durata dopo molto tempo dalla castrazione. In generale l'aumento si produce rapidamente nella prima mezz'ora, indi ridiscende lentamente nelle ore successive, finchè alla terza o quarta ora ritorna al tasso normale.

Il lattosio ed il levulosio non danno variazioni degne di nota fino a sei mesi dopo la castrazione. Più tardi però il levulosio dà luogo ad un piccolo aumento del tasso glicemico, che scarso nella prima ora, dopo un ritorno al valore normale, diventa più elevato dalla terza alla quarta ora.

Anche il saccarosio nell'animale castrato dà luogo a variazioni glicemiche, che meritano di essere prese in considerazione. Aumenta il tasso glicemico nella prima mezz'ora, che segue alla somministrazione del saccarosio, segue diminuzione fino quasi al normale nella prima ora con successivo aumento, che raggiunge il massimo dalla terza alla quarta ora; diminuisce lentamente nelle ore successive.

Per l'adrenalina i risultati appaiono più netti e più costanti.

Dopo circa tre mesi dall'operazione l'iniezione di 0,5 mgr. di adrenalina, che prima della castrazione aveva dato un piccolo aumento dello zucchero del sangue, provocò un aumento piuttosto intenso, invece dopo circa sei mesi, la reazione glicemica diventa appena accennata ma sempre più intensa che nell'animale sano.

L'aumento massimo della glicemia corrisponde a due ore dopo la somministrazione dell'adrenalina, dopo lentamente comincia a diminuire. In base ai suaccennati risultati si potrebbe dedurre che la secrezione interna dei testicoli contribuisce in qualche modo a regolare il ricambio degli idrati di carbonio. Almeno per il glucosio appare evidente che essa aumenta la tolleranza.

CANE N° 2.

Giorno	Peso dell'animale kg.	Zucchero somministrato e Quantità	Tasso glicemico per 1000 cc. sangue									Annotazioni
			Iniziale	dopo ore								
				1/2	1	2	3	4	5	6	7	
26.1.1925	10	gr. 10 glucosio	0,82	0,82	0,82	0,85	0,96	0,85	0,87	0,78		
29. » »	»	» 20 saccarosio	0,87	0,89	0,85	0,85	0,78	0,75	0,71	0,75		
4. 2 »	»	» 20 levulosio	0,75	0.92	1	0,92	1,03	1	0,89	0,82		
6. » »	»	» 20 lattosio	1,03	1,05	1	1,03	0,85	0,75	0,92	0,85		
10. » »	»	mg. 0.5 adrenal.										
												Giorno 28. 2. 25. Si pratica l'asportazione dei testicoli.
4. 3. »	»	mg. 0.5 adrenal.	0,82	1	1,07	1,20	1,25	1,02	0,85			
21. » »	»	gr. 10 glucosio	0,71	1,32	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79		
3. 7. »	12	» 12 glucosio	0,93	1,5	1,32	1	0,92					
8. » »	»	» 24 levulosio	0,92	0,78	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,82		
26. 9. »	»	mg. 0,5 adrenal.	0,97	1,67	1,85	2,10	1,50	1,53				
12. 10. »	12.5	gr. 12.5 glucosio	1	1,46	1,53	1,25	0,96	0,89	1,07	0,89		
16. » »	»	» 25 levulosio	0,77	0,89	0,89	0,75	0,96	0,92	0,77	0,89		
20. » »	»	» 25 lattosio	0,75	0,85	0,71	0,90	0,82	0,92	1,17	1,04		
22. » »	»	» 25 saccarosio	0,82	0,71	0,77	1,07	0.70	0,78	0,78	0,82		

Come nel cane precedente sono stati somministrati ad intervalli vari, glucosio, saccarosio, levulosio, lattosio, adrenalina nella stessa quantità prima e fino ad otto mesi dopo la castrazione.

I risultati ottenuti sono molto netti per il glucosio, che, nell'animale castrato, dà luogo ad un aumento marcato del tasso glicemico, che diventa più forte dopo molto tempo dalla castrazione.

Nell'animale sano la stessa quantità di glucosio non aveva dato luogo ad alcuna reazione glicemica.

Il massimo della reazione glicemica si ha nella prima mezz'ora, un'ora, ma mentre un mese dopo la castrazione rapidamente discende verso il valore normale, più tardi la discesa è lenta e solo dopo molte ore, attraverso piccoli aumenti e diminuzioni, si porta al tasso normale.

Nessun risultato degno di nota si ha per il lattosio, il levulosio e il saccarosio; confrontando le variazioni glicemiche ottenute prima della castrazione e dopo nei vari intervalli, in cui fu praticata la glicemia sperimentale, salvo qualche piccolo aumento, non si presentano differenze apprezzabili.

Per l'adrenalina i risultati sono di maggior valore, poichè in seguito alla iniezione di essa si trova un forte aumento del tasso glicemico, che diventa più marcato dopo molto tempo dalla castrazione. Questo aumento che s'inizia nella prima mezz'ora, dura molto a lungo tanto che dopo 4 ore dall'iniezione persiste un tasso glicemico superiore a quello iniziale.

CANE N° 3.

Giorno	Peso dell'animale kg.	Zucchero somministrato e Quantità	Tasso glicemico per 1000 cc. sangue									Annotazioni
			Iniziale	dopo ore								
				1/2	1	2	3	4	5	6	7	
13 3.1926	8	gr. 8 glucosio	0,82	1,42	1,10	0,78	0,67	0,78	0,78	0,78		
7. 4. »	»	» 16 levulosio	0,89	0,85	1,07	1,10	1,07	0,89	0,89	0,89		
10. » »	»	» 8 lattosio	0,85	0,96	0,96	1,03	1	1,07	0,96	0.96		
14. » »	»	mg. 0,5 adrenal.	0,71	0,85	1,07	1,07	1,10	1,07	1,03			
												19. 4. 1926. Si pratica l'asportazione dei testicoli.
27. » »	8.5	gr. 8,5 glucosio	0,93	1,46	0,89	0,89	1,07	1,17	0,89	0,75		
10.5. »	»	mg. 0,5 adrenal.	0,89	1	1,10	1	1,07	1,07	0,96			
5.6. »	»	» 0,5 »	0,98	1,03	1,46	1,42	1,28	1,32	1,28	1,14		
12. » »	»	gr. 8,5 glucosio	0,71	0,96	1,32	0,96	1,14	1	1	1		
15. » »	8 80	» 17,6 levulosio	0,80	0,96	0,97	1,05	1	0,83	0,78	0,78		
22. » »	9	» 9 lattosio	0,92	1,17	1	0,96	1,10	1,17	0,96	0,78		

Anche in questo caso dopo la castrazione la somministrazione dei vari zuccheri ha dato luogo a variazioni glicemiche di scarso interesse. Tuttavia nell'animale sano è degno di nota il comportamento del tasso glicemico dopo la somministrazione del glucosio; si ottiene cioè un aumento della concentrazione glicemica dopo mezz'ora, un'ora, a cui segue una rapida diminuzione, che persiste fino alla sesta ora, mantenendosi ad un livello quasi inferiore al normale.

Poco tempo dopo la castrazione la curva glicemica presenta caratteristiche proprie, che la differenziano da quella normale; così all'aumento della prima mezz'ora segue una rapida diminuzione che porta il livello glicemico inferiore al normale; dalla terza alla quarta ora segue un nuovo aumento e successiva diminuzione.

Dopo due mesi dalla castrazione la reazione glicemica si accentua e presenta il massimo aumento alla prima ora, seguito da diminuzione ed aumento del tasso glicemico che dura fino alla sesta ora.

Per il levulosio nelle variazioni glicemiche ottenute nell'animale castrato non si osservano particolarità, degne di nota, rispetto a quelle ottenute nello stesso animale prima della castrazione.

Il lattosio invece nell'animale castrato dà luogo ad una reazione glicemica più intensa che dura più a lungo che nell'animale sano.

L'adrenalina, che dopo circa un mese dalla castrazione, non dà luogo a variazioni glicemiche degne di nota, dopo circa due mesi produce un aumento notevole della concentrazione glicemica, che, attraverso piccole variazioni, dalla prima mezz'ora successiva all'iniezione perdura fino alla sesta ora.

La reazione glicemica all'adrenalina che diventa manifesta dopo maggior tempo dalla operazione, dimostra che la mancanza della secrezione interna dei testicoli non viene compensata da quella di altre glandole endocrine.

CANE N° 4.

Giorno	Peso dell'animale kg.	Zucchero somministrato e Quantità	Tasso glicemico per 1000 cc. sangue									*Annotazioni*
			Iniziale	dopo ore								
				1/2	1	2	3	4	5	6	7	
8.4.1926	8,5	gr. 8,5 glucosio	0,78	1,03	1,25	0,85	1.07	0,92	0,92	1		
10. » »	»	» 11 lattosio	0,82	0,89	1	0,82	0,85	1	0,70	0,75		
15. » »	»	mg. 0,5 adrenal.	0,83	1,14	1,03	0,82	0,87	0,80	0,87			
												20. 4. 1926. Si pratica l'asportazione dei testicoli
1. 5. »	8,5	gr. 8,5 glucosio	0,96	1,53	1,17	1,17	1,17	1,03	1	0,92		
10. 5. »	»	mg. 0,5 adrenal.	0,72	0,94	1,07	1,53	1,21	1,04	1,04	0,82		
18. 6. »	9	gr. 9 glucosio	0,96	1,17	1,35	1,03	1,03	1,05	1	0,75		
24. » »	»	» 11 lattosio	0,85	1,07	1	0,92	0,85	0,78	0,74	0,71		
26. » »	»	mg. 0,5 adrenal.	0,97	1,17	1,25	1,14	1,07	1,10	1.25	0,95		
9. 8. »	»	» 0,5 »	0,87	1,15	1,22	1,26	1	1	0,96	0,90		

La reazione glicemica ottenuta dopo la somministrazione del glucosio nell'animale castrato presenta le caratteristiche dei casi precedenti. Alla fase di aumento, che come nell'animale sano è massimo nella prima mezz'ora, un'ora, segue una discesa molto lenta, per cui il tasso glicemico, sia dopo pochi giorni

che dopo due mesi dalla castrazione, ancora alla quinta ora si mantiene ad un livello superiore a quello iniziale.

Le variazioni glicemiche ottenute col lattosio danno nell'animale castrato un aumento maggiore nella prima mezz'ora; nelle ore successive nessuna differenza degna di rilievo in confronto al normale.

Per l'adrenalina nell'animale sano risulta che il tasso glicemico aumenta nella prima mezz'ora, diminuisce rapidamente in seguito, ed alla seconda ora ritorna al valore normale.

Dopo la castrazione invece la reazione glicemica all'adrenalina segue un comportamento diverso: dopo circa 20 giorni dalla castrazione l'aumento del tasso glicemico inizia alla prima mezz'ora ed è massimo alla seconda ora per essere solo alla quarta ora al tasso iniziale. Anche dopo circa due mesi dalla castrazione con qualche lieve differenza il comportamento della glicemia si presenta quasi identico.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI.

Intorno ai rapporti tra secrezione interna dei testicoli e ricambio degli idrati di carbonio esistono scarse ricerche, che non permettono di dedurre conclusioni sicure. Occorrono nuove indagini, che su più ampia base d'indirizzo prendono in esame i vari fattori, che entrano in giuoco nel metabolismo degli idrocarbonati per potere stabilire in modo più preciso quale importanza spetti alla secrezione interna testicolare nella regolarizzazione di tale ricambio.

I risultati ottenuti nelle nostre ricerche dimostrano in complesso che l'animale castrato acquista una maggiore facilità all'aumento del tasso glicemico dopo la somministrazione del glucosio. Questo aumento non solo si dimostra più intenso che nello stesso animale sano, ma perdura più a lungo e discende poi lentamente, attraverso piccole variazioni di aumento e diminuzione, fino a raggiungere il valore glicemico normale, in qualche caso solo alla sesta ora, in genere però alla quarta ora.

Per gli altri zuccheri si hanno risultati incerti, poichè mentre le variazioni glicemiche ottenute dopo la somministrazione di essi prima e dopo la castrazione danno risultati quasi identici, in qualche caso, ora il lattosio, ora il saccarosio od il levulosio danno un lieve aumento del tasso glicemico ed il ritorno al valore normale ritardato.

Più attendibile e di maggiore interesse sono i risultati ottenuti somministrando la stessa dose di adrenalina prima e dopo la castrazione. Si ottiene negli animali castrati un aumento del valore glicemico che diventa più marcato a misura che ci allontaniamo dalla data della castrazione. Questo aumento s'inizia dopo mezz'ora dall'iniezione di adrenalina e dura talora fino alla quarta e quinta ora, laddove la stessa quantità di adrenalina nello stesso animale prima della castrazione dava risultato negativo, o un piccolo aumento della glicemia, variabile dalla prima mezz'ora o un'ora dopo l'iniezione di adrenalina.

Riassumendo questi dati concludiamo:

1) Il glucosio somministrato per bocca all'animale castrato produce un aumento del tasso glicemico più forte ed a caduta più lenta che nello stesso animale normale.

2) Il levulosio, il lattosio ed il saccarosio danno nell'animale castrato oscillazioni della concentrazione glicemica quasi identiche a quelle normali; in qualche caso però danno luogo a reazione glicemica più intensa e più prolungata che nel normale.

3) Le reazioni glicemiche coll'adrenalina sono più intense e di più lunga durata nell'animale castrato in confronto allo stesso animale normale.

Le reazioni glicemiche ottenute in seguito a somministrazione di glucosio e di adrenalina persistono e talora aumentano decorso maggior tempo dalla castrazione.

*
* *

Il comportamento della glicemia alimentare permette di poter dedurre che il meccanismo glicoregolatore nell'animale castrato diventa alterato, per quanto in limiti abbastanza ristretti.

Nell'animale sano, a meccanismo glicoregolatore normale, dopo somministrazione di glucosio e di adrenalina non si ebbe alcuna variazione del tasso glicemico oppure quando si ebbe l'aumento piuttosto piccolo fu rapidamente seguito da diminuzione per raggiungere il valore normale. Nell'animale castrato l'aumento del tasso glicemico, molto maggiore che nell'animale sano, il suo perdurare a lungo con una discesa lenta e le alternative di aumento e di diminuzione nel decorso della glicemia alimentare, la durata totale della reazione molto prolungata, costituiscono indicazioni importanti per il giudizio di una insufficienza del meccanismo glicoregolatore. In base a questi dati possiamo quindi ammettere che esistano reazioni tra glandole sessuali maschili e ricambio degli idrati di carbonio, la cui importanza merita di essere ulteriormente definita.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze ed in base ai risultati da noi ottenuti dobbiamo perciò ammettere che nell'animale castrato si mette in evidenza una tendenza più o meno spiccata all'iperglicemia, la quale si rende manifesta dopo somministrazione sperimentale di idrati di carbonio e di adrenalina. Tuttavia riportando i risultati ottenuti allo scopo propostoci, dobbiamo subito rilevare che la glicemia alimentare non presenta caratteristiche tali da darci, per sè stessa, una spiegazione dell'aumentata resistenza degli animali castrati all'insulina.

Senza entrare per ora in discussione ci limitiamo solo a fissare i dati rilevati dalle esperienze, riservandoci di discutere il loro significato in rapporto all'aumentata resistenza all'insulina, dopo aver completato ricerche in corso sul glicogeno del fegato e dei muscoli e sul potere glicolitico del sangue.

III.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Sulla sensibilità degli animali all'insulina dopo l'asportazione dei testicoli.

Prof. S. MARINO.

Alcuni AA., basandosi sull'influenza che le varie glandole a secrezione interna esercitano sul ricambio degli idrati di carbonio, hanno creduto opportuno di indagare gli eventuali rapporti esistenti tra dette glandole e l'insulina. Le ricerche in proposito non sono molto numerose e si riferiscono per la maggior parte alla tiroide, alle capsule surrenali ed all'ipofisi, in parte anche alle paratiroidi. Dal complesso dei dati raccolti risulta che, mentre l'asportazione della tiroide, dei surreni, dà luogo negli animali ad una aumentata sensibilità all'insulina, l'asportazione invece delle paratiroidi dà luogo ad un aumento di resistenza.

Questi risultati sono assai interessanti perchè confermano quanto nelle linee generali è noto circa i rapporti tra la secrezione interna del pancreas e le altre glandole endocrine, mettendo maggiormente in evidenza l'azione antagonista rispetto al pancreas del gruppo tiroide, surrenali ed ipofisi, che nel ricambio degli idrati di carbonio tende a produrre iperglicemia e glicosuria e l'azione sinergica delle paratiroidi, tendente a diminuire la glicemia.

Molto più scarse sono le nostre conoscenze circa i rapporti tra insulina e glandole genitali maschili. Le ricerche in proposito sono appena iniziate e i risultati ottenuti sono nettamente contradditori. Così Aubertin e Mauriac (1) non riconoscono alcun rapporto tra insulina e testicoli, perchè dopo la castrazione non avrebbero riscontrata alcuna modificazione nel diabete sperimentale, nè alcuna variazione nell'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. Picazio (2), a cui si deve uno studio in proposito piuttosto accurato, ammmetterebbe che esistano rapporti di sinergia funzionale tra insulina e testicoli. La castrazione aggrava il diabete, prodotto da una parziale asportazione del pancreas e rende gli animali più resistenti all'azione dell'insulina, la quale riacquista il suo potere ipoglicemizzante mediante iniezione contemporanea di estratto testicolare.

Da questi risultati l'A. deduce che la insufficienza degli ormoni genitali può rappresentare un fattore importante nel determinismo del diabete e che la terapia del diabete verosimilmente potrebbe trarre un vantaggio dall'azione associata dell'insulina all'estratto genitale.

(1) Cit. da AUBERTIN *Insuline*. Ed. G. Doin, Paris, 1926.
(2) *Folia Medica*, 1924.

*
* *

Questi risultati discordanti ci hanno determinato ad istituire delle ricerche analoghe sopra animali castrati, allo scopo d'indagare se si verifica e dopo quanto tempo dalla castrazione una aumentata resistenza all'insulina e se questa sia dovuta ad un eventuale aumento della concentrazione dello zucchero nel sangue per effetto della castrazione. Tali ricerche abbiamo creduto opportune anche perchè in rapporto all'influenza che le glandole genitali maschili esercitano sul metabolismo degli idrocarbonati non esistono che frammentarie ricerche.

*
* *

In questa prima nota riferiremo sulle variazioni quantitative che il tasso glicemico subisce dopo la castrazione e sulle eventuali modificazioni di sensibilità all'insulina.

TECNICA E MATERIALE DI RICERCA.

Animali da esperimento. — A questo scopo abbiamo adoperato come animali da esperimento cani piuttosto giovani, i quali, durante tutta la durata dell'esperimento, venivano tenuti a dieta presso che costante.

Per ogni animale sano si stabiliva la quantità di insulina capace di determinare la sindrome ipoglicemica, determinando contemporaneamente le variazioni del tasso glicemico, che si avevano in seguito alla somministrazione della stessa quantità d'insulina da mezz'ora fino alla sesta ora, come sarà indicato nei singoli protocolli. In seguito si praticava l'asportazione dei testicoli ed a intervalli vari, partendo sempre dalla quantità d'insulina sufficiente alla crisi ipoglicemica, si saggiava la tolleranza dell'animale all'insulina, ripetendo tante volte l'esperimento sino a raggiungere le dosi atte a provocare la caratteristica sindrome. Contemporaneamente, come prima della castrazione, si determinava la curva glicemica consecutiva all'insulina. Dal confronto delle variazioni glicemiche prima e dopo la castrazione, dalla comparsa della sindrome ipoglicemica e dall'insieme dei sintomi che l'accompagnano si poteva dedurre quale influenza la castrazione esercitava sull'azione dell'insulina. Inoltre per ogni animale digiuno e per un periodo più o meno lungo veniva determinato il tasso glicemico, prima e dopo la castrazione, allo scopo di accertare le eventuali modificazioni della concentrazione dello zucchero nel sangue in seguito alla castrazione.

L'insulina adoperata è stata sempre la Wellcome.

Metodo di ricerche. — Il sangue per la determinazione del glucosio veniva prelevato dall'orecchio del cane, opportunamente rasato e pulito, nella quantità di cc. 0,1 con pipetta graduata al millesimo.

Come metodo di dosaggio si adoperava il nuovo micrometodo di Bang.

Risultati. — Nelle tabelle che seguono riportiamo i risultati ottenuti, con i dati principali relativi a ciascun animale.

Dei 6 cani sottoposti all'esperimento, però, diamo solamente i protocolli dei primi quattro, tralasciando quelli relativi agli ultimi due, che hanno dato risultati identici ai primi.

CANE N. 1.

GIORNO	Peso dell'animale Kg.	Tasso glicemico dell'animale digiuno ‰	Quantità dell'insulina iniettata	Tasso glicemico ‰								Annotazioni
				Prima dell'insulina	Dopo l'insulina							
					1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.	
8.4.1925	8	0,71	12 d. u.	0,71	0,67	0,53	0,35	0,32	0,39	0,42	0,39	Alla terza ora l'anim. si presenta depresso con paralisi degli arti e convulsioni.
19.4. »	8,5	0,85										Si pratica l'asportazione dei testicoli.
4.5. »	»	0,67	13 » »	0,67	0,46	0,42	0,46	0,60	0,50	0,50	0,53	Nessun disturbo.
10. » »	»	0,89										
5.6 »	»	0,71										
9. » »	»	0,92	17 » »	0,92	0,64	0,57	0,35	0,42	0,71	0,82	0,60	Nessun disturbo.
18. » »	8,9	0,78										
22. » »	9	0,82										
29 » »	9,3	0,96	30 » »	0,96	1	0,60	0.42	0,42	0,42	0,62	0,67	Nessun disturbo.

La concentrazione del glucosio del sangue dell'animale digiuno, dopo la castrazione, non presenta variazioni notevoli; in complesso, però, oscilla intorno a valori più alti di quelli precedenti alla castrazione.

Per quanto riguarda il comportamento dell'animale verso l'insulina, risulta evidente una aumentata resistenza, che, iniziandosi già dopo circa quindici giorni dalla castrazione, aumenta successivamente, finchè dopo due mesi l'animale riesce a sopportare una quantità doppia d'insulina senza alcun disturbo (3 d. u. per Kg. del peso dell'animale, 30 d. u. in tutto). Prima della castrazione, invece una quantità metà d'insulina (1,5 d. u. per Kg. dell'animale, 12 d. u. in tutto) aveva dato luogo a malessere con fenomeni d'irrequietezza alternati a depressione, con perdita d'urina e convulsioni. Per la curva glicemica, consecutiva all'iniezione d'insulina, è da notare che la stessa quantità d'insulina dopo la castrazione, dà un abbassamento della glicemia meno spiccato e meno duraturo ed anche quando per dosi più elevate si produce un abbassamento della glicemia più forte, il tasso glicemico tende sempre a ritornare rapidamente verso il valore normale. Anche dopo lungo tempo dalla castrazione dosi maggiori d'insulina danno diminuzione lieve della glicemia limitata sempre dalla 3ª alla 4ª ora.

In complesso dobbiamo rilevare che i disturbi generali sono proporzionati al grado della glicemia e che la mancanza di essi a dosi elevate d'insulina dopo la castrazione, corrisponde ad una diminuzione della glicemia lieve e di breve durata.

CANE N. 2.

GIORNO	Peso dell'animale Kg.	Tasso glicemico dell'animale digiuno ‰	Quantità dell'insulina iniettata	Tasso glicemico ‰								Annotazioni
				Prima dell'insulina	Dopo l'insulina							
					½ h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.	
11.3.1925	8	0.64	16 d. u.	0,64	0,39	0,22	0,22	0,25	0,28	0,28	0,28	Alla 4a ora l'a. si presenta depresso ed arriva fino al coma con paralisi degli arti, perdite di urina e bava alla bocca.
15. » »	»	0,68										
20. 4. »	8,5											Si pratica l'asportazione dei testicoli.
6. 5. »	»	0,88	17 » »	0,88	0,64	0,46	0,46	0,35	0,32	0,32	0,42	Alla 4a ora fenomeni di ipoglicemia piuttosto intensi.
10. 5 »	»	0,68										
7. 6. »	»	0,96										
10. » »	9	0,93	18 » »	0,93	0,69	0,67	0 60	0,64	0,53	0,43	0,42	Dopo 4 ore e mezza dall'iniezione depressione dell'a. durata pochi minuti.
26. » »	9.2	0,85										
8. 7. »	»	0.94	27 » »	0,94	0,81	0,50	0,71	0,85	0,50	0,85	0,85	Nessun disturbo.
7. 8. »	9.5	0,96	40 » »	0,96	0 82	0,77	0,82	0,71	0,76	0,76	0,85	Nessun disturbo.
14. 8. »	»	1	60 » »	1	0,67	0,64	0.51	0,44	0,57	0,75		Alla 4a ora fenomeni gravi di ipoglicemia con minaccia della vita dell'a. Iniezione di glucosio e scomparsa dei sintomi.

Anche in questo caso si nota che in seguito alla castrazione la concentrazione dello zucchero del sangue non subisce sensibili variazioni; tuttavia è bene far notare che, confrontando il tasso glicemico dell'animale prima e dopo la castrazione, si ha un aumento che, iniziandosi pochi giorni dopo la castrazione, persiste anche dopo molti mesi. Questo aumento, che però non raggiunge uno stato di iperglicemia, se confermato, potrebbe però indicare che il meccanismo glico-regolatore appare deviato dalla norma per effetto della castrazione.

Per l'insulina i risultati ottenuti sono molto netti e confermano nelle linee generali quanto è stato osservato nel primo caso. L'animale dopo la castrazione gradatamente acquista una forte resistenza all'insulina che, in quantità rilevante non riesce a provocare alcun disturbo. Nell'animale sano occorrono due d. u. per Kg. di peso (16 d. u. in tutto) per provocare la sindrome classica, ipoglicemica, caratterizzata sopratutto da depressione, coma e convulsione con perdita di urina e bava alla bocca. La diminuzione del tasso glicemico inizia dopo la prima mezz'ora e persiste fino alla sesta ora.

Dopo quindici giorni dalla castrazione si ripete l'iniezione d'insulina nella quantità di 2 d. u. per Kg. A questa segue la sindrome ipoglicemica, coi caratteri e con la gravità precedente; tuttavia, risulta che l'abbassamento del tasso glicemico è meno rapido ed alla sesta ora tende a ritornare al normale.

Dopo circa due mesi dalla castrazione la medesima quantità d'insulina non riesce a provocare sintomi allarmanti, ma solo una depressione, di cui l'animale riesce a liberarsi in breve tempo.

Il tasso glicemico subisce una lieve diminuzione, più evidente dalla 4ª alla 6ª ora. Alle successive iniezioni d'insulina risulta chiaramente una aumentata resistenza dell'animale. Quantità maggiore d'insulina (3 d. u. per Kg. di peso, 27 d. u. in tutto e successivamente 4 d. u. per Kg., 40 d. u. in tutto) non danno alcun disturbo e la curva glicemica presenta solo un abbassamento lieve e di breve durata. Solo alla quantità di 6 d. u. per Kg. di peso (in tutto 60 d. u.) si provoca la sindrome ipoglicemica con la coorte dei sintomi caratteristici fino alle convulsioni, da cui l'animale riesce a liberarsi prontamente mediante iniezione sottocutanea di glucosio.

È importante notare, come l'esplosione dei disturbi, non coincide con il più forte abbassamento della glicemia, ma alla 4ª ora, quando questa già tende a ritornare al tasso normale. In conclusione, come nel caso precedente, si ha un'aumentata resistenza all'insulina, che però s'inizia solo dopo due mesi dalla castrazione.

CANE N. 3.

GIORNO	Peso dell'animale Kg.	Tasso glicemico dell'animale digiuno ‰	Quantità dell'insulina iniettata	Tasso glicemico ‰								Annotazioni
				Prima dell'insulina	Dopo l'insulina							
					1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.	
22.11.1925	11	1,10	11 d. u.	1,10	0,75	0,60	0,58	0,60	0,85	0,85	0,96	Nessun disturbo.
1. 12 »	»	0,92	17 » »	0,92	0,85	0,62	0,45	0,25	0,22	0,28	0,50	Dopo tre ore e mezzo dall'iniezione, depressione, alternata ad irrequietezza, con bava alla bocca fino alle convulsioni.
9. » »	»	0,87										Si pratica l'asportazione dei testicoli.
20. » »	»	0,92										
1. 2. »	»	0,90										
9. 3. »	»	0,87	22 » »	0,87	0,67	0,58	0,55	0,60	0,62	0,53	0,53	Nessun fenomeno, degno di nota.
20. » »	»	0,92										
6. 4. »	11.2	0,90	34 » »	0,90	0,67	0,53	0,35	0,32	0,38	0,42	0,70	Segni gravi ed eviden di ipoglicemia.

Il tasso glicemico, dopo la castrazione, oscilla intorno ai valori normali fino al quarto mese dopo la castrazione.

L'insulina presenta un comportamento analogo a quello dei precedenti casi con qualche lieve piccola variazione. Prima della castrazione è sufficiente 1,5 d. u. di insulina per Kg. di peso (17 d. u. in tutto) per provocare la sindrome ipoglicemica fino alle convulsioni. Tre mesi dopo la castrazione invece una quantità maggiore d'insulina (2 d. u. per Kg. di peso, 22 d. u. in tutto) produce solo una lieve diminuzione del tasso glicemico dalla seconda alla terza ora. Per ottenere lo stato di convulsione paragonabile a quello precedente, occorre aumentare la quantità d'insulina fino a tre d. u. per Kg.

(34 d. u. in tutto) tuttavia l'abbassamento della glicemia che si produce, è di breve durata, poichè, come si vede dalla curva, rapidamente si riporta fino al tasso normale.

CANE N. 4.

GIORNO	Peso dell'animale Kg.	Tasso glicemico dell'animale digiuno ‰	Quantità dell'insulina iniettata	Tasso glicemico ‰								Annotazioni
				Prima dell'insulina	Dopo l'insulina							
					1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.	
25.11.1925	11,5	0,78	17 d. u.	0,78	0,67	0,60	0,72	0,50	0,46	0,51	0,64	Nessun fenomeno, degno di nota.
1.12. »	»	0,78	23 » »	0,78	0,42	0,42	0,50	0.42	0,28	0,17	0,38	Dopo tre ore e mezzo dall'iniezione, l'anim. si presenta depresso; segue irrequietezza e più tardi paralisi degli arti, perdita di urina e convulsioni.
8. » »	»	0,85										Si pratica l'asportazione dei testicoli.
12.2.1926	13	0,72	26 » »	0,72	0,53	0,60	0,42	0,45	0,41	0,52	0,54	Nessun disturbo, degno di nota.
26. » »	»	0,85	30 » »	0,85	0,78	0,60	0,53	0,57	0,46	0,35	0,46	Alla quinta ora fenomeni gravi di ipoglicemia.
10. 3. »	»	0,89										
25. » »	13.2	0,79										
3. 4. »	»	0,89	52 » »	0,89	0,62	0,57	0,52	0,46	0,46	0,57	0,60	Nessun disturbo, degno di nota.

Esaminando anche in questo caso i risultati ottenuti, si nota che il tasso glicemico dell'animale castrato rimane presso chè invariato da pochi giorni fino a più di quattro mesi dopo la castrazione.

Per quanto riguarda il comportamento all'insulina si confermano le osservazioni precedenti e cioè, aumento notevole di resistenza dell'animale all'insulina dopo la castrazione e diminuita influenza dell'insulina sulla curva glicemica, da cui risulta evidente che ad un forte abbassamento segue un aumento del tasso glicemico più rapido che nell'animale sano.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI.

Riassumendo i risultati ottenuti e riportati nelle tabelle precedenti, risulta evidente che la concentrazione dello zucchero del sangue anche molto tempo dopo la castrazione non subisce variazioni apprezzabili, che si possono chiaramente riportare ad alterato ricambio degli idrati di carbonio. In due casi anzi notiamo una diminuzione del tasso glicemico rispetto ai valori precedenti alla castrazione; nei primi due casi invece, se bene oscillante entro limiti normali, dopo la castrazione il valore glicemico persiste ad un livello superiore a quello di prima la castrazione.

Dal complesso di questi dati non si può certamente dedurre una possibile influenza delle glandole genitali maschili sull'equilibrio glicemico ed è opportuno riprendere e studiare questa quistione con nuove ed opportune indagini.

Per quanto riguarda l'insulina le esperienze dimostrano che gli animali castrati acquistano una aumentata resistenza. Questo aumento variabile nei diversi animali, si inizia dopo pochi giorni dalla castrazione e diventa molto evidente da due a quattro mesi dopo la castrazione. In generale non solo le dosi sufficienti alla sindrome ipoglicemica nell'animale sano non producono più alcun disturbo dopo la castrazione, ma anche dosi più forti fino a tre volte la quantità precedente sono tollerate senza alcun fenomeno degno di nota.

Relativamente alle oscillazioni, che si producono nel tasso glicemico in seguito all'insulina si nota che il comportamento della curva glicemica è proporzionale ai disturbi generali che si producono nell'animale. In complesso, le dosi che sono insufficienti a provocare i cosidetti disturbi ipoglicemici nell'animale castrato, danno un lieve abbassamento della glicemia. Per le dosi alte, che riescono a provocare la caratteristica crisi ipoglicemica, è opportuno ricordare che la diminuzione della glicemia è di breve durata, poichè volge rapidamente ad elevarsi verso la concentrazione normale. In relazione a questi dati e ad altri accennati nei singoli casi sembrerebbe che nell'animale castrato si stabiliscano nuove condizioni per le quali l'organismo dispone facilmente di riserve, che mettono zucchero in circolo, ristabilendo così il tasso glicemico, diminuito per l'effetto dell'insulina. Se ciò avvenga per un'azione diretta o indiretta della mancanza della secrezione interna dei testicoli, o se per aumentata produzione di zucchero libero o diminuita distruzione di esso vedremo nei lavori successivi.

Da tutto quanto abbiamo esposto, le conclusioni che si possono trarre sono le seguenti:

1) L'asportazione dei testicoli non influisce o quasi sulla concentrazione dello zucchero del sangue.

2) L'asportazione dei testicoli aumenta in modo costante la resistenza degli animali all'insulina ed alla sua azione ipo-glicemizzante.

3) Dopo l'asportazione dei testicoli l'abbassamento della glicemia, prodotto dall'insulina, è lieve e di breve durata con rapido innalzamento verso il livello glicemico iniziale.

RIVISTA SINTETICA

Fisiopatologia del timo.

Dott. CESARE ENRICO, assistente nell'Istituto d'Igiene della R. Università di Roma.

EMBRIOLOGIA E ANATOMIA DEL TIMO. — I primi ad ammettere l'esistenza del timo furono gli anatomici della scuola Alessandrina, e Rufo da Efeso, uno dei predecessori di Galeno, ce ne ha tramandata una chiara descrizione.

Il timo, organo situato nel mediastino anteriore, tra i due polmoni, davanti al cuore e ai grossi vasi, compare verso il principio del 2° mese di vita intrauterina, e deriva dall'entoderma della terza tasca branchiale. Ammessa questa origine, notiamo subito una profronda differenza con le linfoghiandole, le quali, derivando dai vasi linfatici intrecciati a plesso, sono

di origine mesenchimale. In un embrione di 6-7 settimane, il timo risulta costituito da due tubi cavi, che si estendono dall'estremità inferiore della laringe, fino alla parte inferiore delle orecchiette del cuore. Questi tubi dànno origine a prolungamenti epiteliali pieni, numerosi nell'estremità caudale. In questo periodo, che costituisce lo *stadio epiteliale* del timo, distinguiamo nei lobi ghiandolari dei nuclei chiari con uno o due nucleoli e un fine plesso cromatico, e dei nuclei più scuri, con reticolo più compatto, con protoplasma scarso. A questo stadio segue la *fase di passaggio* caratterizzata dall'invasione dei capillari nell'interno dei bottoni timici, invasione che segna l'inizio di quelle trasformazioni, che portano allo *stadio linfoide.*

Il timo, giunto al suo completo sviluppo, è costituito da due lobi saldati al centro da un istmo trasversale. Ha consistenza molle, colorito roseo nel feto, bianco grigiastro nel fanciullo, e giallastro in età avanzata. Il peso oscilla secondo gli AA. da un minimo di gr. 3 (Haller, Sappey) a un massimo di gr. 16-20 (Meckel). Testut ritiene però come media la cifra di gr. 5. Come dimensioni una lunghezza di mm. 40-50; una larghezza di mm. 20-30 (secondo Testut mm. 12-14); e uno spessore di mm. 12-14. Il timo riceve numerose arterie: le a. timiche superiori, che nascono dalle tiroidee superiori; le a. timiche laterali, che provengono dalla mammaria interna; e l'a. timica posteriore, che proviene dal tronco anonimo. I linfatici originano nell'interno stesso dei follicoli, dove formano, secondo His, un sistema di seni, per quanto Pigache e Worms nel 1910 abbiano notato in pieno parenchima lobulare, e attorno ad alcuni vasi, anche la presenza di guaine linfatiche. I linfatici passano quindi negli spazi interlobulari e dirigendosi poi verso la superficie esterna della ghiandola, si dividono in tre gruppi: superiori, anteriori e posteriori, che vanno a gettarsi rispettivamente nelle ghiandole sopratimiche, pretimiche, retrotimiche (Testut). I rami nervosi formano un reticolo nel connettivo interlobulare; da esso partono fibrille che terminano nel parenchima con lievi rigonfiamenti terminali (Bovero). Spesso nella regione occupata dal timo si notano dei piccoli lobuli ghiandolari (*timi erratici od accessori*) che si devono considerare come dei lobuli, i quali, rimasti in un primo tempo isolati dalla ghiandola, hanno in seguito continuato ad evolvere indipendentemente dalla ghiandola stessa.

Il timo è rivestito da una capsula di tessuto connettivo, dalla faccia interna della quale si distaccano dei setti, che penetrano nello spessore della ghiandola stessa, e dividono i singoli lobi in lobuli. Questi lobuli appaiono come appesi a un cordone, attraversato, secondo Bartholinus da un canale, canale che però non è ammesso dalla maggior parte degli istologi, tanto che i moderni non ne fanno neppure menzione. Ciascun lobulo, visto in sezione, appare costituito da due sostanze: all'esterno la sostanza corticale, più oscura, all'interno la midollare più chiara. La sostanza corticale, ricca di capillari sanguigni, è costituita da un reticolo di cellule connettivali, fornite di prolungamenti che si anastomizzano fra loro. Tra le maglie di questo reticolo sono impigliati, in un modo molto più stipato di quel che non siano nella sostanza midollare, vari elementi: linfociti a nucleo intensamente colorato, a protoplasma talvolta scarso, talvolta più ampio, incoloro, limitato da uno straterello marginale (*lymphkörperchenartigen Zellen di Kölliker*) cellule eosinofile e talvolta *plasmazellen, mastzellen,* eritroblasti ed eritrociti. Nella zona midollare distinguiamo un reticolo del quale fanno parte delle piccole cellule stellate, delle cellule giganti mononucleate, delle cellule giganti polinucleate, delle cellule epiteliali, sia isolate che raggruppate in varia forma. In mezzo alle maglie del reticolo troviamo gli stessi elementi (linfociti, leucociti mononucleati e polinucleati neutrofili, cellule eosinofile e plasmazellen) riscontrati nella sostanza corticale; ma, come ho detto sopra, disposto in un modo meno stipato, sicchè nella zona midollare notiamo subito un predominio degli elementi del reticolo sugli elementi linfoidi. Nel timo degli anfibi, dei rettili e del pollo si trova inoltre un discreto numero di cellule con protoplasma striato trasversalmente, ritenute da Pensa come vere fibre muscolari striate, da Fleischl come cellule nervose, da Afanassiew come resti di globuli rossi agglutinati, e considerate da Hammar, che le chiamò *cellule mioidi,* come una modificazione di cellule epitelioidi. Oltre a tutti questi elementi notiamo inoltre nel timo la presenza di alcuni corpuscoli, detti *corpuscoli di Hassall,* dal nome dell'A. che per primo li studiò nel 1849. Questi elementi presentano una porzione periferica, con cellule allungate disposte a strati concentrici, è una porzione centrale, formata da una o più cellule grandi con nuclei grossi, vescicolosi, provvisti di granuli di cromatina sparsi e con protoplasma talvolta

striato ed eosinofilo; detta porzione centrale può presentare talvolta degenerazione ialina, colloide, grassa.

Per la trasformazione cistica dei corpuscoli di Hassall si vengono a costituire delle cavità che quando raggiungono un certo volume prendono il nome di *ascessi di Dubois*, dall'autore che le ha studiate, e che le ritenne erroneamente caratteristiche della sifilide ereditaria. Oltre ad esse, nel tessuto intratimico, ne possiamo notare altre, rivestite da cellule cubiche o cilindriche, talvolta ciliate, che contengono un secreto, considerato da Cooper come il prodotto di secrezione del timo.

Nel tessuto extratimico, e propriamente nello spessore della capsula esterna dell'organo o nel tessuto connettivo adiacente, sono state descritte delle altre cavità, che trarrebbero origine, secondo Tarozzi, direttamente da diverticoli del cilindro timico e che potrebbero avere un'importanza in patologia come punti di partenza di formazioni cistiche e carcinomatose della regione timica. Per terminare dobbiamo da ultimo citare nel timo la presenza di altre formazioni delle quali le più importanti sono le *paratiroidi accessorie timiche*, osservate nell'uomo da Pepere e Ronconi, e negli animali da Erdheim.

Origine e significato dei corpuscoli di Hassall. — Circa all'origine e al significato dei corpuscoli di Hassall le opinioni sono discordi. Tourneux e Herrmann li considerarono come formazioni linfoidi. Il Capobianco crede che siano costituiti da elementi epiteliali e linfoidi, e che si ritrovino non solo nel periodo involutivo, ma anche nei primi momenti di sviluppo della ghiandola. Ver Eecke, Mensi, Vallisch, Hammar, Stöhr li farebbero derivare dagli elementi della midollare, e più propriamente dalle cellule epiteliali. Secondo questi AA. una cellula si ipertrofizzerebbe e, tutto attorno ad essa si verrebbero a disporre, sotto foma di lamelle concentriche, delle cellule epiteliali appiattite. Ranvier, Afanassiew, Nussbraum, Prymak, Machowsky ritennero che si originassero dalla proliferazione dell'epitelio vasale, e Dustin considerò questi corpuscoli come la cicatrice di un vaso sanguigno obliterato; ma probabilmente questi osservatori, nelle loro ricerche compiute sugli anfibi e teleostei, hanno scambiato per corpuscoli di Hassall quegli speciali mantelli epiteliali che si riscontrano nel timo di questi animali. Ecker, His e Stieda li ritengono come trasformazioni ultime degenerative dei resti epiteliali; Friedleben come follicoli timici in via di atrofia: Kölliker e Jendrassik come cellule timiche degenerate, attorno alle quali si verrebbe a disporre, a strati concentrici, della sostanza amorfa. Lucien e Parisot sono anch'essi sostenitori della teoria che ritiene questi corpuscoli di Hassall come elementi del timo che hanno subito un processo di involuzione. Infatti questi AA., inoculando in conigli cc. 2,5 di estratto di timo normale hanno notato la morte dell'animale, preceduta da un abbassamento di pressione di 9 cm. di Hg.; mentre inoculando cc. 10 di estratto di timo di individui cachettici (nei quali questa ghiandola presenta un rilevante aumento dei corpuscoli di Hassall), non hanno ottenuto alcuna modificazione nell'animale. Ver Eecke, non ammettendo le teorie sostenute dagli altri AA., fu il primo che riavvicinò l'evoluzione di detti corpuscoli a quella delle vere ghiandole olocrine. Egli ritenne che gli epiteli dapprima proliferassero e s'ipertrofizzassero, poi si distruggessero, trasformandosi in quel prodotto di secrezione che si viene ad accumulare nell'interno della cavità di detti corpuscoli. Anche Mensi, nelle sue ricerche, venne alla conclusione che: « si può riconoscere nel corpuscolo di Hassall il prodotto di un processo di proliferazione e un elemento essenziale della funzione dell'organo ». Se noi ammettiamo ciò non dobbiamo più considerare i corpuscoli di Hassall come processi di degenerazione, ma come uno dei substrati più importanti della secrezione interna del timo.

Origine dei linfociti. — Una prima teoria, ammessa da His, Stieda, Hammar, Gulland, Hertwig, Zawarykin, è quella della sostituzione, per la quale si avrebbe in un primo tempo una invasione della gemma epiteliale del timo da parte del tessuto connettivo e dei vasi sanguigni. Da detti vasi fuoriuscirebbero in seguito i linfociti, che verrebbero a distruggere e a sostituire gli elementi epiteliali, i cui residui costituirebbero i corpuscoli di Hassall. Detti linfociti potrebbero poi tornare nuovamente nel sangue circolante, per quanto, come dice Pende, « non possiamo darci ragione come elementi così differenziati funzionalmente siano privi di stabilità, e possano entrare dal sangue nel timo, ed uscirne nuovamente per confondersi con i comuni linfociti circolanti ».

Più soddisfacente potrebbe essere l'altra teoria, sostenuta da Kölliker, Dahms, Tourneux e Hermann, Retterer, Prenant (teoria della trasformazione diretta) per la quale detti linfociti deriverebbero dalla trasformazione delle cellule epiteliali *in situ*. Dobbiamo da ultimo citare una terza teoria ammessa da Ver Eecke negli anuri (teoria della juxtaposizione), per la quale i linfociti, provenienti dal di fuori, non verrebbero a sostituirsi alle cellule epiteliali, ma si frapporrebbero ad esse senza porre alcun ostacolo alla loro proliferazione. Il Maximow. nei suoi magistrali lavori, confermando le vedute dell'Hammar ammette che i linfociti si originano per arrotondamento e isolamento delle cellule mesenchimali fisse, e immigrano nell'abbozzo epiteliale del timo, dove si moltiplicano. Detti linfociti inoltre, per la comparsa di granuli nel loro protoplasma, possono eccezionalmente trasformarsi in forme di leucociti granulose. Le cellule epiteliali, per la presenza di detti linfociti, vengono sempre più allontanate le une dalle altre, e, assumendo la forma stellata, dànno origine al reticolo epiteliale.

Involuzione del timo. — Il timo, dopo la nascita, continua a svilupparsi raggiungendo il massimo peso secondo alcuni verso il 2° anno di vita, secondo altri verso i 15 anni (Ronconi, Hammar). È discusso però se a questa età si abbia il massimo sviluppo del parenchima ghiandolare funzionante, giacchè la fisiologia insegna che il meccanismo dell'attività della ghiandola si osserva poco dopo la nascita. Verso l'età pubere s'inizia in quest'organo un processo d'involuzione che non porta però alla scomparsa completa della ghiandola. Infatti Ronconi ritiene che residui di essa si conservano per tutta la vita, e Svehla afferma che detti residui mantengono, anche in età avanzata, una funzione secretoria. Questo processo di involuzione si osserva anche negli animali, per quanto qualche autore ritenga che in alcuni animali ibernanti il timo persista per tutta la vita. Le ricerche di Barkow, Valentin, Ecker mostrarono però come in questi casi venisse scambiata per timo una grossa ghiandola grassosa, di cui sono provvisti questi esseri. Nei batraci e nei rettili, oltre a questa involuzione permanente notiamo anche una involuzione passeggera che appare nel periodo invernale, e che può giungere, come si osserva nei Cheloni, a una scomparsa completa, ma transitoria, di quest'organo. Accanto a questa involuzione fisiologica abbiamo anche un'involuzione patologica che si manifesta in casi di tubercolosi, sifilide, malattie infettive, nella clorosi, nella pellagra, nella malaria cronica, nei processi di denutrizione. In tutti questi casi, all'esame istologico, nella zona corticale del timo si osservano delle cellule allungate a nucleo pallido e protoplasma chiaro (cellule epitelioidi); i corpuscoli di Hassall sono numerosissimi, e i linfociti si rinvengono solo nella zona centrale.

Questo processo di involuzione si può ottenere anche sperimentalmente sottoponendo gli animali al digiuno o a un'alimentazione povera di vitamine (piccioni nutriti con riso brillato, cavie alimentate con vitto sterilizzato all'autoclave) o iniettando in essi delle sostanze tossiche, degli estratti di organi, o irradiando con i raggi X la regione anteriore del torace.

Aubertin e Bordet infatti, operando con i raggi X sui gatti e sui conigli, hanno notato una distruzione del tessuto linfoide, un aumento del tessuto epitelioide e un'ipertrofia dei corpuscoli di Hassall.

Per spiegare questo processo di involuzione His ritiene che sia dovuto a un accumulo di grasso all'esterno della ghiandola e tra i lobi di essa. Simon e Funke accennano a una vera e propria trasformazione grassa dell'elemento ghiandolare. Il Watney ammette invece che quest'atrofia è dovuta a un aumento del connettivo. Il Friedleben fa risalire la causa dell'involuzione a un disturbo di nutrizione dovuto al restringimento del lume dei vasi sanguigni della ghiandola, restringimento che secondo taluni sarebbe dovuto a una compressione da parte dei corpuscoli di Hassall.

Fisiologia del timo. — Accennerò soltanto di sfuggita a Cooper, che pensa che al timo spetti l'ufficio di separare dal sangue della madre un fluido necessario alla nutrizione del feto, a Huschka che ritiene legato quest'organo alla funzione respiratoria, e a Youalt che ammette che nell'embrione il secreto di detta ghiandola, unito a quello della tiroide e delle paratiroidi, scendendo nell'intestino prepari quest'organo alla funzione che deve compiere dopo la nascita. Verrò a parlare invece più estesamente di quelle funzioni che oggi sono maggiormente discusse dagli autori. Hewson, Friedleben, Afanassiew, assegnarono al timo una *funzione ematopoietica*, tenendo presente la sua somiglianza con le ghiandole linfatiche. Ma questa

opinione fu contrabbattuta da Stöhr, per il fatto che nel timo mancano dei veri centri germinativi, e da Bang il quale dimostrò che gli elementi del timo hanno una composizione chimica diversa da quella delle ghiandole linfatiche, riscontrandosi nei primi un contenuto in nucleinati cinque volte maggiore.

A sostegnò della presenza di una funzione ematopoietica nel timo Schedel e Flemming misero in evidenza in detto organo dei leucociti in cariocinesi, e alcuni autori, dopo Schaffer, notarono nel suo tessuto connettivo dei veri piccoli focolai di globuli rossi nucleati e di cellule analoghe ai mielociti granulosi. Ver Eecke e Hammar al contrario affermano di non aver mai trovato eritroblasti nel timo, e Braunschweig, cercando di esaltare la funzione ematopoietica di questo organo, nelle cavie, nei cani, nei gatti, nei ratti, mediante salassi, splenectomia, intossicazione con toluilendiamina, avrebbe ottenuto sempre un esito negativo. Neppure conclusive sono le ricerche sperimentali di Friedleben, Lo Monaco e Tarulli, Abelous e Billard, i quali notarono negli animali stimizzati, una diminuzione di globuli rossi e di emoglobina e un aumento di globuli bianchi, giacchè Carbone e Cozzolino, ripetendo le esperienze non ebbero gli stessi risultati. Per quanto non si può essere d'accordo con Beard, che ha creduto di ritenere il timo embrionario come la sorgente prima di tutti i linfociti dell'organismo (avendo egli notato la presenza di leucociti nel timo dei rombi quando ancora detti elementi erano assenti nelle altre parti del corpo), pur tuttavia la partecipazione del timo alla rinnovazione dei linfociti può essere considerata come certa. Heiman infatti nei conigli, e Piggini nei polli e cani giovani hanno notato una diminuzione dei linfociti del sangue dopo la timectomia, e un aumento dopo l'inoculazione di estratto timico. Anche i dati forniti dall'anatomia patologica convalidano questa affermazione. Banti nel suo trattato afferma che « nelle leucemie acute sembra costante, anche negli adulti, la riviviscenza del timo, il quale anzi acquista non di rado un volume considerevole ». Casi di ipertrofia timica furono infatti descritti da Virchow, Erhlich, Banti nelle leucemie e nella linfosarcomatosi generale, e Bignami e Dionisi descrissero anche casi di vera linfemia timica.

Qualche autore ha voluto ritenere il timo *come un organo emolitico*, ma questa opinione deve essere abbandonata, giacchè non possiamo ritenere come una vera e propria funzione di quest'organo quei fenomeni di trasformazione dell'emoglobina che si riscontrano nel suo parenchima, dopo la formazione di piccole emorragie interstiziali.

Un'altra ipotesi è quella di Brieger, Kitasato e Wassermann i quali sostennero per primi che al timo spettasse un'*azione di difesa contro le intossicazioni e le infezioni*. Questa affermazione fu convalidata da ricerche sperimentali. Infatti Saveliew notò che i giovani animali stimizzati sopportano meno l'infezione carbonchiosa. Noel Paton e Goodal osservarono che le cavie stimizzate resistono meno alla tossina degli stafilococchi e streptococchi, mentre si comportano normalmente rispetto alla tossina difterica. Ver Eecke, ponendo delle rane sane e delle rane stimizzate nella stessa acqua, vide che, quando l'acqua imputridiva, quelle operate erano le prime a risentirne gli effetti nocivi. Pari potè stabilire che la morte nelle rane stimizzate è dovuta a un'infezione da parte di un bacillo avente caratteri corrispondenti a quelli del *Bacillus hydrophylus fuscus* del Sanarelli.

Il timo inoltre viene ritenuto da molti AA. come *una ghiandola a secrezione interna*. Esso infatti si ipertrofizza in malattie dovute ad alterazioni delle ghiandole a secrezione interna (Morbo di Basedow, M. di Addison, gozzo, mixedema, acromegalia) malattie nelle quali, secondo alcuni, si avrebbe giovamento dalla opoterapia timica. Lo Svehla, iniettando nelle vene estratto acquoso di timo di uomo, vitello, cane, porco, ha notato un abbassamento della pressione sanguigna e un acceleramento dei battiti cardiaci. Il Livon ritiene anch'esso il timo come una ghiandola ipotensiva, giacchè, facendo esperienze con estratto di timo e di ghiandola surrenale mescolati insieme, ha notato un'elevazione della pressione sanguigna, minore di quella che si ha quando s'inietta soltanto l'estratto di capsula surrenale. Applicando l'estratto timico direttamente sui vasi sanguigni si nota un'azione vasocostrittrice di breve durata (Farini e Vidoni); sul cuore isolato un'azione rallentatrice e rinforzatrice (Abbo). Identici risultati si hanno con l'estratto di milza o con quello di gangli linfatici, il che fa pensare che nel timo sia la parte linfatica ad avere un'azione ipotensiva. A quali sostanze è però dovuta questa azione? Secondo alcuni AA. è la colina che agirebbe; secondo Popielski una speciale sostanza *vasodilatatina;* secondo altri una sostanza che determina coagulazione nell'interno dei vasi.

Dagli studi recenti sembra dimostrato che questa ghiandola regoli l'accrescimento generale dell'organismo, dello scheletro, del sistema nervoso, e il ricambio del calcio. Insufficienza timica infatti è stata notata da J. du Castel nel rachitismo, da Durante, Blondel e Stoppato negli stati cachettici dell'infanzia, da Blondel nella clorosi, da Pitres nelle miopatie essenziali. Gudernatsch, Abderhalden, Cotronei, ecc., dando a mangiare sostanza timica a larve di rane, hanno notato un aumento della crescita della massa del corpo, mentre è inibita la metamorfosi; negli anfibi in cui è stata tagliata la coda, si ha, con l'uso di sostanza timica, una rigenerazione più rapida del rudimento di coda. Fiore e Franchetti nel 1914, iniettando siero di animale adulto a un giovane animale della stessa specie, ottennero l'involuzione precoce del timo, mentre determinarono l'iperplasia di detto organo con l'iniezione di siero di animale ancora giovane. Contemporaneamente e rispettivamente notarono un maggiore o minore accrescimento generale, e un processo di ossificazione ritardato o accelerato. Giliberti, iniettando nel peritoneo di giovani conigli, ogni giorno e per due settimane, della poltiglia di timo di cagnolino di 10 giorni, ha ottenuto un siero timo-tossico che determinava riduzione di volume dell'organo e diminuzione di peso del corpo. Miyagava e Wada, iniettando, nella cavità peritoneale di topi bianchi o di cani, estratto timico, hanno visto che per dosi piccole (dose stimolante) si facilita lo sviluppo dell'organismo, per dosi elevate (dose tossica) si ha il fatto inverso.

È ai nucleoproteidi che sembra devoluta l'azione assimilatrice e trofostimolatrice. Dalle analisi chimiche praticate da Bang, Lilienfeld, Mendelssohn infatti sarebbe stato messo in evidenza nel timo un contenuto elevato in sostanze fosforate, specialmente in nucleoproteidi e nucleoistone. Oltre a delle purine (xantina, ipoxantina) a della colina, colesterina libera, eteri colesterinici ed altri lipoidi, enzimi diastasici, catalasi, ureasi, lecitasi, lipasi, uricossidasi, sarebbero stati riscontrati anche degli enzimi capaci di scindere i nucleoproteidi, e secondo Araki anche un enzima capace di formare lisina e ammoniaca dall'albumina. Data la presenza di questi nucleoproteidi il timo rappresenterebbe anche una delle principali riserve di sostanze nucleari dell'organismo. Secondo Liesegang il timo, ricco in nucleine, fisserebbe e sottrarrebbe dal circolo molto acido fosforico (costituente dell'acido nucleinico) sicchè quando viene soppressa la funzione di questa ghiandola, l'eccesso di acido nucleinico, che rimane libero, determina un'acidosi che porta alla decalcificazione dell'organismo.

Ricerche sperimentali. — Per stabilire con maggior precisione quale fosse effettivamente l'azione del timo molti ricercatori ricorsero ai metodi fisiologici e cercarono di studiare, sotto vari punti di vista, il modo di comportarsi dell'organismo animale rispetto alla timectomia. Il primo che ricorse a questo metodo, però senza risultati, fu il Restelli nel 1845. Più fortunato fu il Friedleben che nel 1856, avendo notato in piccoli cani e capre, operati di asportazione del timo, una cachessia e un rammollimento delle ossa con diminuzione del loro contenuto minerale, giunse alla conclusione che il timo « ha una grande importanza nei primi momenti della vita extrauterina, servendo, durante lo sviluppo del corpo, alla preparazione del sangue, e quindi alla formazione dei tessuti ». A identici risultati giunsero Ventra e Angiolella nel 1899 operando su cani, conigli e cavie. Abelous e Billard nel 1896, asportando bilateralmente il timo nelle rane, notarono, dopo 24-48 ore: 1) debolezza generale progressiva con fatti paretici progredienti, ma sensibilità normale; 2) alterazioni pigmentarie della cute con ulcerazioni cutanee ed ecchimosi sottoaponeurotiche; 3) diminuzione ed alterazione di forma dei corpuscoli rossi ed aumento dei corpuscoli bianchi; 4) stato d'idremia generale; fatti congestivi a carico degli organi interni (fegato, reni, stomaco, peritoneo e regione cervicale del midollo). Morte dopo 3-4 giorni. Se il siero di queste rane nella quantità di 1 cc. veniva inoculato in rane normali si determinavano in esse dei disturbi lievi; se veniva inoculato in rane parzialmente timectomizzate i disturbi erano gravi, e divenivano gravissimi se detto siero veniva inoculato nelle rane operate di asportazione totale del timo. Detti AA. concludono ritenendo che al timo sia normalmente dovuta un'azione distruttrice su sostanze tossiche che si formano nell'organismo, sostanze che per mancanza di detto organo, si verrebbero ad accumulare nel corpo dell'animale producendo i disturbi succitati. Tarulli e Lo Monaco, operando di timectomia cani di 9-85 giorni, in un primo tempo osservarono in essi diminuzione di peso, minor resistenza alla fatica, diminuzione del numero delle emazie e aumento di quello dei leucociti, e sviluppo meno abbondante del pelo. Dopo 3-4 mesi detti animali però tornarono ad essere ben nutriti. Operando cani di 3-4 mesi non osservarono nulla. Asportando il timo totalmente a pulcini di 2-5 giorni, tutti, meno due, morirono dopo

7-8 giorni, con gli stessi sintomi di debolezza osservati nei cani. Asportando parzialmente detti organi, si ebbero soltanto dei disturbi passeggeri. V. Basch, operando di timectomia gatti, cavie, polli, rane e cani, notò in tutti apatia profonda, aumento nell'eliminazione del calcio nelle urine e nelle feci, e talvolta fenomeni tetanici e midriasi adrenalinica. Le ossa lunghe presentavano un rammollimento con esagerata ed irregolare proliferazione della linea epifisaria, e le fratture in esse prodotte, o ritardavano a guarire o non guarivano affatto, dando luogo alla formazione di una pseudoartrosi. Dette esperienze furono confermate dalle ricerche di Sommer e Floerken, di Bracci, di Cozzolino, ma furono contraddette da quelle di Fischl e da quelle di Sinnhuber, che notò che il timo non aveva alcuna influenza sul ricambio del calcio. A identici risultati di alterazioni nel sistema scheletrico, accompagnate da grave cachessia, giunsero Klose e Vogt, Nordmann e Hart, Ranzi e Tandler, Cardenai, Piggini, Matti, Kranz. Lucien e Parisot, pur avendo ottenuto su conigli giovani ipoplasia generale e scheletrica, non notarono alterazioni nel contenuto in calce. Fiore avrebbe osservato che i nati da conigli e topi bianchi timectomizzati, pur non presentando una diminuzione dello sviluppo corporeo generale, sono generalmente non vitali. Soli, operando su giovani conigli, notò uno sviluppo corporeo inferiore al controllo e un volume del femore e della tibia diminuito. Operando conigli più avanzati in età ebbe differenze meno accentuate tra operati e controllo. Sperimentando sui polli notò alterazioni nel comportamento del calcio, in quanto che 3 galline operate di timectomia emisero, rispettivamente dopo 14-18-20 giorni, dapprima uova con guscio sottile e poi senza guscio; non notò però alcuna alterazione scheletrica. Questo diverso comportamento tra conigli e polli, si può forse spiegare o per il fatto che l'A. operò galline già avanzate nello sviluppo (la più giovane aveva 25 giorni), o per lo stretto rapporto che passa tra le ossa di questi animali e il loro apparato respiratorio, o perchè, al dire di Basch, nei piccioni e nei polli il timo si riproduce facilmente. Anche nell'uomo sono state notate alterazioni simili; Bircher infatti, operando nel 1921 bambini di 1-6 anni, malati di ipertrofia del timo, ha osservato in essi alterazioni rachitiformi delle articolazioni, con un ritardo nella comparsa dei nuclei di ossificazione e nell'accrescimento delle linee epifisarie.

Per sostenere maggiormente l'ipotesi che il timo fosse una ghiandola a secrezione interna, i vari autori vollero osservare se tra esso, le altre ghiandole a secrezione interna e gli organi a tipo linfoide esistesse una correlazione reciproca tale che per l'ipertrofia o per l'assenza del timo si stabilisse, da parte degli altri elementi del sistema endocrine, una reazione di ipo- o di iperfunzionalità, atta a mantenere l'equilibrio ormonico di tutto il sistema.

Accennerò quindi ora alle esperienze compiute dai vari AA. per mettere in evidenza i rapporti esistenti tra timo, ghiandole sessuali, tiroide, paratiroidi, capsule surrenali, ipofisi, pancreas, milza, fegato.

Per quel che riguarda le ghiandole sessuali le ricerche dei vari autori sono contraddittorie. Alcuni (Soli, Lucien e Parisot, Piggini, Nordmann e Hart) hanno notato negli animali stimizzati un arresto di sviluppo degli organi sessuali; altri (Noël, Paton, Klose e Vogt) un comportamento del tutto opposto; altri ancora (Matti e Magnini) non hanno rilevato in essi alcuna alterazione importante. Calzolari, Soli, Henderson, Squadrini hanno osservato un ritardo della maturità sessuale, e talvolta sterilità, nei topi giovani alimentati con timo. Questa diversità di risultati si può spiegare tenendo conto dell'epoca nella quale venivano fatte le ricerche; sappiamo infatti, come hanno visto Entzold nel passero e Nussbaum nelle rane tenute a digiuno, che nell'epoca degli amori il testicolo si libera da qualunque legame. È per questo che Soli nelle sue esperienze, mentre nella maggior parte dei casi ha notato negli animali stimizzati un arresto di sviluppo degli organi sessuali, in due animali operati in autunno e sacrificati in primavera, all'epoca degli amori, ha osservato un'ipertrofia dei testicoli.

Anche per la tiroide i risultati non sono concordi. In giovani animali in cui veniva asportata la tiroide si è notato da Cadéac e Guinard aumento del timo, da Worms e Pigache e da Hofmeister diminuzione di detta ghiandola. Asportando il timo si è avuto aumento della tiroide nelle esperienze di Matti, Adler, Pighini, Klose e Vogt, diminuzione in quelle di Cozzolino. Soli e Gley hanno ottenuto risultati contraddittori a seconda dell'epoca in cui morivano gli animali, dopo l'operazione. Secondo Jeandlise, Parisot e Lucien non si potrebbe ammettere, come credeva P. Marie, l'esistenza di una supplenza funzionale tra tiroide e timo, e sembra che anche l'azione dell'opoterapia timica nell'insufficienza tiroidea debba essere messa in dubbio. Hart inoltre ha visto che nei girini l'ipertimizzazione ha un'azione atrofizzante sulla tiroide, con conseguente mixedema.

Dalle esperienze eseguite per vedere il rapporto che correva tra timo e paratiroidi Uhlenhut è giunto alla conclusione che esiste un antagonismo timo-paratiroideo.

Per quel che riguarda le capsule surrenali è stata notata da Star, Pansini e Hedinger ipertrofia del timo nel morbo di Addison. Negli animali stimizzati Matti e Pighini hanno ottenuto ipertrofia del midollo surrenale, Soli risultati dubbi. Risultati negativi hanno avuto nella capsulectomia Boinet, Matsoukis, Lucien e Parisot, e nella timectomia Magnini. Matti negli animali stimizzati ha notato anche una lieve ipertrofia dell'ipofisi; Soli un comportamento incerto; nulla il Magnini nei ratti. In casi di acromegalia, inoltre, si è avuta la persistenza o l'ipertrofia del timo.

Dopo stimizzazione di animali giovani è stata messa in evidenza tanto da Matti che da Klose e Vogt un'ipertrofia del pancreas con aumento delle isole di Langerhans.

Riguardo alla milza negli animali timectomizzati si è avuto ipertrofia di quest'organo nelle esperienze di Matti, Magnini, Klose e Vogt; atrofia in quelle di Pighini; risultati dubbi nelle ricerche di Soli. Alcuni autori d'altra parte hanno notato ipertofia del timo dopo splenectomia e dopo gravi lesioni della milza.

Lucien e Parisot hanno ottenuto nei conigli giovani stimizzati e Matti nei cani un aumento di volume del fegato; detta alterazione però è in genere transitoria. Negative nei riguardi di una modificazione a carico del tessuto epatico sono state invece le ricerche compiute da Magnini sui ratti operati di timectomia.

Lesioni del timo - Stati timici. — Il timo, come organo a base linfatica risente l'azione delle malattie infettive acute e delle malattie croniche rispondendo ad esse con manifestazioni secondarie caratterizzate o da ipertrofia o da alterazioni degenerative e reattive. Rare sono invece le malattie primitive di questa ghiandola; così rari sono i casi primitivi di tumori, di tubercolosi, di sifilide. Tra le lesioni che possono manifestarsi in quest'organo abbiamo da annoverare i processi suppurativi, descritti da von Wittich, Schlossmann, Demme, ecc.; e le emorragie che possono manifestarsi nell'asfissia, nell'intossicazione da fosforo, nelle malattie infettive, ecc.

Ma ciò che veramente ha importanza nella patologia del timo sono quegli stati speciali, ancora non ben definiti, che vanno sotto il nome di *stati timici,* e che sono caratterizzati o da atrofia o da ipertrofia della ghiandola. Possiamo quindi distinguere tre stati timici: atimismo, ipotimismo, ipertimismo.

L'*atimismo,* che il più delle volte è dovuto a cause tossiche o infettive, è raro. Alcuni Autori (Bischoff, Clark, Friedleben, Bourneville, Morel) ammettono una vera sindrome di atimismo che sarebbe caratterizzata da idiozia, talvolta accompagnata da epilessia o accessi spasmofilici o tetanici, da uno stato di atrepsia generale e di astenia muscolare grave, da alterazioni delle ossa che si presentano tozze, fragili e con deformazioni rachitiche e talvolta da epilessia o accessi spasmofilici o tetanici. In questi casi, con la percussione sul manubrio dello sterno, si mette in evidenza una sonorità timpanica su quella regione che normalmente è occupata dalla ghiandola timo.

Nell'*ipotimismo,* secondo Franchetti, si ha un abito pastoso con pannicolo adiposo flaccido, abbondante e con colorito della cute pallido; si ha un ritardo nello sviluppo generale dell'organismo; i muscoli appaiono ipotonici, ipotrofici e le ossa sottili e piuttosto molli.

Nell'*ipertimismo* è stato discusso se quest'alterazione che si determina nella ghiandola sia l'esponente di una vera iperfunzione del timo. La maggior parte degli Autori, fondandosi sulle ricerche istologiche che mettono quasi sempre in evidenza in questi casi delle alterazioni nella costituzione normale dell'organo, pensano che a questa iperplasia del timo corrisponda non già una iperfunzione dell'organo, ma una cattiva funzione di esso. In questo stato di ipertimismo distinguiamo una ipertrofia timica secondaria (a morbo di Addison, eunucoidismo, acromegalia, mixedema, ecc.), e una ipertrofia timica primaria che nei bambini è caratterizzata da un abito pastoso con sviluppo eccessivo della massa corporea (che può arrivare talvolta alla macrosomia) con colorito pallido talvolta subcianotico, ipotonia arteriosa e frequente iperplasia degli organi linfatici. Negli adolescenti invece si ha un abito spesso longineo, con ossa assai gracili, sottili che tardano ad ossificarsi. Astenia muscolare con ipotonia cardiovascolare e disposizione facile ai deliqui. Ipoplasia genitale e ipotricosi soprapubica e ascellare e talvolta stato emofiliaco. Nei maschi configurazione femminile del corpo e dei caratteri sessuali secondari, nelle femmine talvolta sviluppo notevole, a tipo maschile del corpo e della muscolatura.

All'ispezione del torace si osserva una sporgenza del manubrio dello sterno e delle inserzioni sternali delle prime due coste. Alla percussione un aumento della zona di ottusità della regione timica.

Infossando il dito nella fossa giugulare, dietro il manubrio dello sterno si avverte un corpo rotondeggiante che risale in alto nel momento della espirazione. Ascoltando con il paziente a testa iperestesa si avverte sul manubrio dello sterno un soffio respiratorio leggiero (*sintomo di D'Oelsnitz*) e un soffio vascolare (Smith). Ascoltando sul manubrio dello sterno e percuotendo dall'esterno verso l'interno si avverte un rinforzo del suono trasmesso quando si giunge sui bordi della ghiandola ipertrofica. L'esame radiologico conferma l'ampiamento dell'ombra timica. L'esame del sangue dà una linfocitosi e una diminuzione dell'emoglobina. Si ha una sensibilità esagerata alla pilocarpina e una relativa insensibilità all'atropina. La reazione della deviazione del complemento, come pure l'applicazione del metodo di Abderhalden per la ricerca di sostanze timiche nel sangue, in questi casi di ipertimismo, non hanno dato dei risultati utilizzabili nella pratica.

Per l'ipertrofia di quest'organo possiamo avere compressione della trachea, dei vasi e dei nervi mediastinici.

Per la compressione della trachea, e talvolta anche per compressione e irritazione dei vaghi, dei frenici o dei ricorrenti (Ley), si ha quella sindrome che va sotto il nome di *asma timico di Kopp* e che è caratterizzata da una dispnea o continua o sotto forma di attacchi asmatici, che si esagerano nella posizione supina o con l'iperestensione del capo e si accompagnano talvolta a stridore e rumore di *cornage*. Questa sindrome va distinta dai comuni accessi d'asma, dall'adenopatia tracheo-bronchiale, dai tumori mediastinici, dalle vegetazioni adenoidi, dall'ascesso faringeo, dalla laringite ostetrica e difterica, dai restringimenti congeniti della trachea, dai tumori laringei, dai corpi estranei delle vie aeree, dallo spasmo della glottide, dallo stridore laringeo.

Per la compressione dei vasi mediastinici si ha cianosi del volto o permanente o ad attacchi parossistici accompagnati da tachicardia e spesso perdita temporanea della coscienza. Questa forma va distinta dalla cianosi dovuta ad affezioni gravi dell'apparato respiratorio, a malformazioni congenite del cuore, ecc.

Oltre a queste manifestazioni dovute a compressione meccanica, abbiamo un'altra sindrome, la *mors thymica*, che è certamente la più importante, e che si determina per una causa occasionale anche di poco conto, come un bagno freddo, uno spavento, uno strapazzo corporeo, una scottatura, un'iniezione di siero, una infezione, l'anestesia generale. Il vero meccanismo di azione di questa morte è piuttosto complesso e le opinioni emesse dai vari Autori sono discordi. Kibert crede che essa sia dovuta a un fatto d'inibizione il cui stimolo partirebbe dai nervi sensitivi della trachea compressi. Kohn ammette una compressione dell'aorta da parte del timo e quindi per l'aumentato lavoro, conseguente stanchezza del cuore. Pedrazzini dà importanza a una rapida elevazione della pressione sanguigna. Wiesel e Neusser riportano la causa della morte timica a una repentina deficienza assoluta di adrenalina, fatto questo che non sta d'accordo con le osservazioni di Hedinger, Matti e v. Sury, che avrebbero spesso trovato il tessuto cromaffine e le ghiandole surrenali normalmente sviluppate. Secondo Pende il meccanismo della morte timica sarebbe dovuto a fenomeni di esaurimento o paralisi cardiaca (fibrillazione ventricolare) che in seguito a fatti tossici o a *surmenage* lieve si manifesterebbero su un miocardio già in uno stato di atonia e di deficiente trofismo. Infatti a causa dell'azione tossica esercitata sul cuore dal secreto del timo iperplastico si avrebbe in questi soggetti un vero cuore da timo (*Thymusherz* di Hart) caratterizzato da un'eccessiva ipoplasia e atonia.

TERAPIA DEGLI STATI TIMICI. — Negli stati di insufficienza timica si può pensare di avere un beneficio con l'opoterapia timica, ma questo genere di cura non dà risultati sicuri, nè abbiamo ancora una casistica così estesa da farci senz'altro bene sperare del suo esito.

Nella iperplasia del timo si potrà sperimentare la somministrazione di adrenalina (da 5-10 a 20-40 gocce al giorno) e di pituitrina (1/2, 1 cc. per via ipodermica), ma il trattamento di scelta è la radioterapia della regione timica la quale dà dei vantaggi evidenti anche dopo le prime 24 ore. Quando i disturbi respiratori però sono troppo minacciosi per la vita del paziente bisogna tentare una cura chirurgica di urgenza, sotto forma di timectomia parziale subcapsulare, che rappresenta l'intervento operatorio meno lesivo.

BIBLIOGRAFIA.

Consultare i lavori di:
SOLI. *Contributo alla funzione del timo nel pollo e in alcuni mammiferi*. Soc. Tip. Modenese, Modena, 1909.
RONCONI. *Comportamento del timo nell'uomo nelle varie età della vita e in svariate condizioni morbose*. Soc. Tip. Modenese, Modena, 1909.
FALTA. *Le malattie delle ghiandole sanguigne*. Milano, 1914.
PEPERE. *Ghiandole a secrezione interna*. Dal *Trattato di Anatomia Patologica* di FOÀ. ai quali è allegata una ricca bibliografia.
Consultare inoltre:
ASHER. Bioch. Zeitsch., 1920, CV, 1.
AUBERTIN e BORDET. C. R. Soc. Biol., 1909.
BARKOW. *Der Winterschlaf nach seinen Erscheinungen im Thierreichdargstellt*, 1846.
BÓKAY. Arch. de Méd. des enfants, 1909
BONNET. Bull. Soc. Méd. hôp. de Lyon, 1909.
CAPOBIANCO. Giorn. Ass. Nap. dei med. e naturalisti, 1892.
CERF. Arch. de Méd. des enfants, 1901.
CHESTER-VAN ALLEN. The Journ. of exp. Med., 1926.
DENECKE. Sémaine Médicale, 1909.
DI STEFANO. Riforma Medica, 1904.
DUSTIN e GÉRARD. C. R. Soc. Biol., nov. 1921.
FOOT. Am. Journ. Path., 1926.
GAUTRELET. Journ. de Phys. et de Path. gén., 1909.
GILIBERTI. Pediatria, 1910.
GOLDNER. C. R. Soc. Biol., 1923.
GOTTESMANN e JAFFE. J. exp. Med., 1906.
HAMMAR. Endocrinology, 1921.
JAFFE-HENRY L. J. of exp. Med., 1926.
KLOSE. Verhand. Deutsch. Ges. Chir., 1910.
ID. Arch. Kinderheil., 1911
ID. Neue Deutsche Chirurgie, Stuttgart, 1912, III, pag. 283.
LATTERI. Ann. Clin. Med., 1922.
LOPEZ-LOMBA. C. R. Soc. Biol., 1923.
LUCIEN e PARISOT. Arch. Méd. exp. et d'Anat. path., 1910.
ID., ID. Soc. de Méd. de Nancy, 1908
ID., ID. C. R. Soc. Biol., 1909.
MARFAN. Arch. de Méd. des enfants, 1910.
MATTI. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1912.
MC LECMANN. Glasgow Med. J., 1908.
MIYAGAVA. Jap. Med. World, 1925.
MOUSSU. Mémoires de la Soc. de Biol., 1892.
PAPPENHEIMER. J. of exp. Med., 1914.
PARISOT. C. R. Soc. de Biol., 1909.
PARK e MC CLURE. Am. J. Dis. Child., 1919.
PEARCE e VAN ALLEN. Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1923.
PEDRAZZINI. Gazz. degli Osp. e delle Clin., 1908.
PICCI. Arch. gen. di Med., 1844.
REGAUD e CRÉMIEU. C. R. Soc. de Biol., 1911.
RUDBERG. Arch. an. u. Entwcklugsgeschr., 1907, suppl.
SCHWARTZ e LEDERER. Arch. f. die ges. Phys., CXXIV.
SOLI. Pathologica, 1911.
TIEDEMANN. Meckel Deutsch. Arch. f. die Phys., 1815.
VALVASORI. *Morti subitanee nella prima infanzia*. Torino, 1908.
VEAU. Presse Méd., 1911.
VEAU e OLIVIER. Arch. de Méd. des enfants, 1909.
ID., ID. Presse Méd., 1910.
YOUATT. Arch. gen. de Méd., 1833.
WINIWARTER DE. C. R. Soc. de Biol., 1923.
WORMS e PIGACHE. C. R. Soc. de Biol., 1909.

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1° Luglio 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI.

Studio sui diverticoli del duodeno e su particolari sindromi ad essi collegate.

Prof. GIUSEPPE SABATINI, 1° aiuto.

Finchè i diverticoli duodenali rappresentavano un reperto accidentale nel corso di atti operativi o, più spesso ancora, di autopsie, il loro interesse per il medico era relativamente modesto: ma da quando l'indagine radiologica ha dato il modo di accertare questa forma morbosa direttamente nel corso dell'esame clinico, siffatto interesse è divenuto ben più grande. Nè è soltanto dottrinale. Per convincersene basta pensare alla responsabilità, che il medico viene ad assumere, di fronte ad un caso accertato di diverticolo duodenale, non solo quando deve formulare la prognosi ma ancor più quando consiglia la terapia, la quale abitualmente comporta la decisione di esporre il paziente ai non lievi pericoli di un intervento chirurgico o di astenersi invece da questo, rischiando i danni di complicazioni, a volte irrimediabili.

Nondimeno le osservazioni cliniche sui diverticoli duodenali sono ancora relativamente scarse e per l'intrinseca rarità dei medesimi e per il breve tempo dacchè essi sono divenuti diagnosticabili clinicamente; e solo in questi ultimi mesi — quando il nostro studio era già completato — sono apparsi i primi lavori d'insieme su questo argomento. Per quanto riguarda la conoscenza dei

diverticoli duodenali noi dobbiamo distinguere gli studi dell'era preradiologica da quelli fatti dopo che si sono cominciati ad usare sistematicamente i Raggi X per l'esplorazione del tubo digerente. Prima di quest'epoca l'osservare i diverticoli duodenali era riservato ai chirurghi e agli anatomopatologi.

Sembra che la prima segnalazione di un diverticolo duodenale rimonti a Chomel, che verso il 1710 lo constatò al tavolo anatomico. A Morgagni (1760) non sfuggì neanche questa alterazione del duodeno, ed egli ne riferisce vari casi « per anatomen indagati ». Fra le successive osservazioni, sempre al di fuori della clinica, vanno poi ricordati i casi di Fleischmann (1813), Habershen (1857), Rokitansky (1861), Klebs (1869), Roth (1872), Herscheland (1880), Seipel (1885), Letulle (1898) — il quale osservò due casi di diverticoli posti presso l'ampolla di Vater, e li chiamò « diverticules périvatériens » —, R. Marie (1899), Gandy (1900), Rolleston (1901), Falconer (1907), Buschi (1911) — che riunì 54 casi di veri diverticoli duodenali —, Baldwin (1911) che portò i casi ad 82, in più della metà dei quali il diverticolo era in connessione collo sbocco coledoco-pancreatico, sia essendo situato presso la papilla (diverticoli perivateriani) sia costituendo una vera dilatazione subnormale di questo sbocco e solo in 18 casi degli 82, il diverticolo era della porzione inferiore del duodeno. Infine David (1913) chiude l'era preradiologica.

Come termine di passaggio all'era nuova sta il caso di Bauer (1912), riguardante una malata con vomiti alimentari tardivi, nella quale l'esame radiologico dimostrò solo una gastroectasia; essendosi proceduto ad intervento chirurgico, questo mise in evidenza una massa molliccia retrogastrica, non meglio però individualizzata dall'operatore, il quale, si limitò a fare una gastroenterostomia; l'autopsia rivelò poi l'esistenza di due diverticoli duodenali, sfuggiti quindi e al radiologo e al chirurgo.

Successivamente le osservazioni si sono moltiplicate in breve tempo, per opera di Cole, J. T. Case, Carman e Miller, Ake Akerlund, Delherm e Morel Kahn, Bell, Holzweissig (27 osservazioni personali), Keller, Lewis, Moore, Greder, Baron e Barsony, Stierlin, Freud, Schaefer, Chaoul, Schmidt e Ohly, Ohnell.

La letteratura americana occupa in questo primo tempo un posto predominante. A proposito del contributo francese, nel 1921 scriveva Greder, che non gli contava essere state riferite prima di detta epoca, in Francia, osservazioni di diverticoli duodenali; ma in seguito sono apparsi i casi di Robineau e Gally (1922), Chatou (1922), Bonneau (1923), Caraven (1923), Lenoir (1924), Carnot e Peron (1924), Lecène (1925), quelli della tesi di Garnier (1925) e infine i lavori recentissimi di Lemaitre (1926), Bariéty (1926), Bensaude e Vasselle (1926), Grégoire (1926).

In Italia che io sappia, non sono stati studiati clinicamente casi di diverticoli, almeno recentemente; ricorderò quello da me presentato alla Regia Accademia Medica di Roma nella seduta del 1° giugno 1925, e che ora avrò occasione di più ampiamente illustrare.

Circa *la frequenza* di questa forma morbosa, le statistiche dànno cifre diverse, a seconda che si riferiscano a materiale di autopsia, a casi chirur-

gici o ad osservazioni clinico-radiologiche. Dalle statistiche anatomiche si può dedurre il criterio fondamentale di frequenza: al di fuori dell'alta cifra percentuale del 13.3 % data da Baldwin (14 casi di diverticoli su 105 autopsie), le cifre anatomiche di frequenza concordano tanto per il materiale di Rosenthal (1908), che dà il 3 % (su 100 autopsie) che per quello di Linsmayer (1914), che dà il 3.2 % (su 1367 autopsie).

Ma quella che a noi più interessa è di conoscere la frequenza clinico-radiologica: a tal riguardo Case (1920) riferisce che su 6487 esami radiologici ha trovato, in modo evidente, 25 diverticoli duodenali (1.2 %); Keller (1922) su 108 esami coi raggi X ha visto 4 diverticoli (3.7 %), Bensaude e Vasselle (1926) dànno la percentuale più bassa (0.1 %) avendo trovato, su 3000 osservazioni radiologiche, solo 3 volte immagini diverticolari controllate all'atto operativo, mentre altre 3 volte la diagnosi radiologica non fu confermata dal chirurgo. Anche secondo la mia esperienza i diverticoli duodenali sono di eccezionale rarità. I casi che io ho osservati, riguardano una donna e un uomo, rispettivamente di 52 e 58 anni. Li riferisco subito perchè possano essere poi a volta a volta analizzati nello studio successivo.

I. — Donna di 52 anni. *Dati anamnestici.* Padre morto a 68 anni di polmonite. Madre vivente, in buona salute: ha avuto 6 figli, dei quali tre sono morti in tenera età, e 2 aborti. La nostra inferma è nata a termine, ha avuto allattamento materno e nulla di notevole si riscontra durante lo sviluppo e la pubertà; mestruata a 16 anni, ha presentato regole sempre dolorose e scarse. A 27 anni prese marito, ma non ebbe mai nè figli nè aborti.

Ammalò a sette anni di difterite; a 10 di tifo, del quale guarì senza postumi; a 12 di pleurite essudativa bilaterale, guarita dopo un anno di cura; a 15 di morbillo. A 18 anni soffrì di una crisi addominale, che si presentò con dolori improvvisi in corrispondenza del quadrante inferiore destro dell'addome, senza vomito nè diarrea, nè febbre: questa crisi, che dal medico curante venne diagnosticata come colica intestinale durò circa 10 ore e cessò con un'iniezione di morfina.

A 20 anni ebbe, per un periodo di circa un anno, stitichezza ostinata, accompagnantesi con leggeri dolori indeterminati, diffusi in tutto l'addome; in seguito a cure, che la paziente non sa precisare, questo disturbo scomparve, per ricomparire a 34 anni per un periodo presso a poco eguale e con gli stessi sintomi a scomparire anche questa volta in seguito a cure idrominerali. A 37 anni (cioè 15 anni fa) la paziente cominciò ad avvertire leggeri dolori epigastrici, prevalentemente lateralizzati verso l'ipocondrio destro, insorgenti in genere dopo i pasti, con una durata variabile da 2 a 12 ore. Tali dolori spesso si irradiavano verso il fianco destro e solevano accompagnarsi con cefalea. Circa un anno dopo l'inizio di questi lievi disturbi, la paziente venne un giorno, improvvisamente, colpita da una violenta crisi dolorosa anch'essa a sede epigastrica ed irradiantesi verso destra, insorta circa 4 ore dopo un pasto abbondante e durata circa 3 ore. Non si accompagnò nè con ittero, nè con febbre, nè con diarrea. Uguali crisi dolorose, ad inizio più o meno brusco, si ripeterono in seguito ogni cinque o sei mesi, presentandosi sempre da 3 a 5 ore dopo il cibo, e specialmente in relazione con pasti più abbondanti del solito; non vi fu mai vomito spontaneo, però la paziente sentiva la necessità di provocarselo, ottenendo così la fine delle sofferenze. Se la provocazione del vomito avveniva al principio, cioè al momento ancora leggero del dolore epigastrico annunciante la crisi, questa non si produceva.

A 42 anni, vale a dire 5 anni dopo l'inizio di questi disturbi, l'inferma fece nuove cure idrominerali, dalle quali trasse giovamento; nel frattempo, a 40 anni, erano apparse turbe mestruali, che si riconobbero poi legate con la presenza di un fibroma uterino, del quale la paziente si operò nell'ottobre 1921.

A 48 anni (cioè nel 1923) l'inferma ebbe una crisi dolorosa particolarmente violenta, ma questa volta con tutti i caratteri tipici della colica epatica, accompagnata da febbre alta, che durò per 8 giorni. Successivamente ancora nuove crisi dolorose più o meno distanziate fra loro; però la paziente fa notare di non aver mai avuto il dolore durante due giorni consecutivi, e ciò essa attribuisce al fatto che il digiuno mantenuto durante il giorno di crisi, valeva a darle il benessere almeno per il giorno successivo.

Attualmente (1925) essa si lamenta della frequenza delle suddescritte crisi dolorose epigastriche, che insorgono sempre dopo i pasti, a 5 o 6 ore di distanza da essi, e sono più gravi e più prolungate se il pasto fu più abbondante, non diminuiscono di intensità con nessun rimedio preso per bocca, nè con nuova assunzione di cibo liquido o solido. E per tali disturbi viene a chiedere il soccorso medico.

All'*esame obbiettivo* (gennaio 1925) si nota: soggetto di costituzione scheletrica normale, con nutrizione e sanguificazione buone.

L'esame degli apparati respiratorio e circolatorio risulta completamente negativo.

L'addome è globoso, con parete spessa, abbastanza fornita di adipe.

Lo stomaco non risulta nè ingrandito nè patologicamente alterato all'esame fisico; non si riscontrano alterazioni apprezzabili a carico dell'intestino.

Il fegato è in alto al 4° spazio intercostale sulla emiclaveare (ottusità relativa), e in basso si palpa appena nelle profonde inspirazioni; ha consistenza normale, è liscio, indolente, a margine ottuso, sul quale si apprezza una sporgenza grande quanto un uovo di gallina, liscia, poco dolente, elastica, che segue completamente i movimenti del fegato stesso, e che, per questi caratteri, oltre che per la sede, deve ritenersi sia la cistifellea.

Sono dolenti ala palpazione: il punto cistico, il punto epatico posteriore (Sabatini) e la zona pancreatico-coledocale (Chauffard); dolente è anche tutta l'area epigastrica, diffusamente.

La milza non si palpa ingrandita. Il rene destro è ptosico.

Null'altro si rileva all'esame obbiettivo.

Le ricerche cliniche sussidiarie (esame delle urine, esame del sangue, reazione di Wassermann, pressione arteriosa, ecc.), dànno tutte risultati normali.

Il giudizio diagnostico, dato quanto è su riferito, oscilla ora fra l'ipotesi di una colecistite probabilmente calcolosa con pericolecistite e quella di una ulcera duodenale con periduodenite.

La paziente viene quindi sottoposta ad un'indagine radiologica (professor Milani). Il risultato di questa indagine dà il seguente reperto, in gran parte naturalmente insospettato.

Esame radioscopico. — Somministrato il pasto di bario, lo stomaco appare di forma allungata, animato da vivaci movimenti peristaltici, cui risponde un'adeguata apertura del piloro, con rapido riempimento. Mentre si compie l'osservazione gastrica sullo schermo, l'attenzione viene richiamata da un'ombra, che si delinea in primo tempo a lato dello stomaco, lungo la sua piccola curvatura, ma che, con opportune manovre di dissociazione proiettiva, e ruotando l'inferma, si può subito riconoscere come appartenente alla porzione orizzontale del duodeno, il quale per il rimanente è in tutto normale. Essa si distacca verso l'alto e si individualizza come un diverticolo quasi sferico, impiantato con un peduncolo, e riempito in gran parte di bario, salvo una piccola bolla aerea superiore. La pressione sul diverticolo è indolente. Non si notano movimenti contrattili della parete della sacca diverticolare. Dolore sul bordo epatico e sulla sede della colecisti.

Esame radiografico. — La lastra viene impressionata mantenendo la paziente in piedi. Essa conferma il reperto radioscopico dando un'immagine di diverticolo duodenale così tipica e netta, quale finora io non ho trovata da altri riportata (vedi figura N. 1 e relativa descrizione). La seriografia, che riporto nelle figure, colpisce il duodeno in varie fasi della sua attività contrattile, mentre la saccoccia appare immutabile per forma, sede e riempimento.

Dopo questa indagine io credo allora di poter formulare la diagnosi di diverticolo della *pars inferior duodeni,* con complicante angiocolite e colecistite.

Prescrivo le cure seguenti: lievi lassativi (specie piccole dosi di purganti salini), bismuto a dosi alte, cure idrominerali e colagoghi (boldo, rabarbaro) oltre antispasmodici (belladonna, oppio). La malata migliora rapidamente e in modo così deciso, da ritenersi guarita. Ma negli anni successessivi ricompare qualche crisi dolorosa, sebbene attenuata. Infatti ho avuto occasione di seguire la paziente per tutto il 1925 e 1926, e durante questo tempo ho assistito a episodi dolorosi, sempre con i caratteri descritti, tutti di modica intensità e senza speciali crisi acute. Non è mai comparso sangue nelle feci.

Le condizioni generali e quelle particolari delle vie digerenti attualmente (1927) si mantengono assai soddisfacenti.

II. — Uomo, di a. 58, fuochista. Discreto bevitore (circa un litro al giorno), non fumatore, immune da contagio luetico. Sembra che nel 1918 abbia sofferto d'influenza; per il resto è stato sempre bene, fino ad un mese prima del ricovero in clinica medica, cioè nel gennaio 1926, quando ebbe a soffrire di dolori addominali a fascia, con diarrea e tenesmo, durati circa 15 giorni. A tale disturbo è seguito senso di peso e dolenzia all'ipocondrio destro, mentre l'infermo notava una progressiva tumefazione di detta regione. Al momento del suo ingresso in Clinica (21 febbraio 1926), il paziente ha perduto circa 10 Kg. del suo peso.

Esame obbiettivo.— Condizioni generali di nutrizione scadute; tinta subitterica; apparecchi cardiovascolare e respiratorio integri; addome globoso, con un evidente sollevamento in corrispondenza dell'ipocondrio destro e dell'epigastrio, diffusamente dolente; il fegato in basso arriva all'ombelicale trasversa, di consistenza aumentata, duro, con superficie irregolare (un nodulo, grosso quanto una nocciuola, si palpa all'esterno della linea margino-sternale). Urine normali. Wassermann negativa. Colesterinemia 1.40 ‰. Esame del succo gastrico: dopo 30' = HCl 0.92‰, ac. totale 1.83; dopo 45' = HCl 1.31, ac. totale 1.90; dopo 60' = HCl 0.59, ac. totale 1.02. Prova del rosso Congo, positiva; acido lattico assente; sangue (reaz. della benzidina), presente. Ricerca del sangue nelle feci, positiva.

Esame radiologico: stomaco a sifone, sinistroposto, con peristalsi vivace e svuotamento rapido. Il piloro appare deformato (compressione?). Oltre il bulbo duodenale, in corrispondenza della prima porzione, si nota una bolla di bario persistente, del diametro di circa 2 cm., riferibile a un diverticolo della 1ª porzione del duodeno, probabilmente da trazione, o da rammollimento e perforazione di un nodulo metastatico: ad ogni modo un falso diverticolo, assai differente da quello descritto nel Caso I. Riporto nelle Figg. 4-7 le radiografie eseguite a varia distanza di tempo dal pasto opaco.

L'infermo lascia la Clinica l'11 aprile 1926, in condizioni generali ancora più scadute di quelle che erano al momento dell'ingresso. Viene formulata la diagnosi di neoplasma (probabilmente metastatico) del fegato: falso diverticolo della 1ª porzione del duodeno. L'infermo morì a casa sua, alcune settimane dopo. Non fu possibile eseguire l'autopsia.

Tornando ora allo studio dei diverticoli duodenali e all'analisi del nostro materiale, sembra che nelle *donne* i diverticoli siano alquanto più facili a riscontrarsi, stando all'esperienza di Case e Garnier, mentre prevarrebbero negli *uomini* secondo Wilkie e Greder.

L'*età* nella quale maggiormente si riscontrano è quella avanzata (v. le

statistiche di Andrews nel 1921, e di Case, pel quale ultimo, la media, desunta da 85 osservazioni, è di 56 anni; in ciò concordano le nostre osservazioni). Secher, Simmonds ed altri avrebbero trovato, al tavolo anatomico, diverticoli anche nei fanciulli.

Importante è la *sede*: i diverticoli della 1ª e 2ª porzione del duodeno sono i più frequenti ed hanno una situazione abbastanza definita; nella 1ª porzione si trovano presso la regione pilorica, nella 2ª porzione occupano la zona perivateriana.

Quelli della 3ª e 4ª porzione (le quali generalmente sono considerate insieme, sotto il nome di *pars inferior duodeni*) sono i più rari: Buschi ne raccolse 3 casi su 44, Baldwin 6 su 15, Case 19 su 85, Cole e Roberts 3 su 29, Greder 3 su 46.

Il caso di diverticolo verosimilmente congenito (donna), che io ho osservato, appartiene appunto a questa sede assai più rara.

La sede d'elezione è ad ogni modo la 2ª porzione del duodeno (*pars descendens*); riunendo le statistiche principali Grégoire ha trovato questa sede 112 volte su 174 osservazioni.

Non mi diffonderò sulla descrizione anatomica macro- e microscopica dei diverticoli duodenali; esistono a tal riguardo lavori precisi ed estesi, fatti su materiale di autopsia. Alcuni sono citati nella bibliografia. Accennerò solo a certi dati anatomici che ci serviranno poi nello studio clinico, che ci proponiamo di fare.

È sul margine concavo dell'ansa duodenale, che i diverticoli generalmente si impiantano; sono eccezionali quelli sviluppatisi sul margine convesso. La ragione di questa localizzazione sulla parte concava è spiegata con ipotesi differenti.

Secondo Hansemann, valorizzato da Latarjet e Murard, le formazioni diverticolari avrebbero luogo appunto là, perchè vi emergono le vene intestinali, le quali, siccome partono dalla sottomucosa, devono, per raggiungere la superficie peritoneale, attraversare la tunica muscolare, dissociandone i fasci. In questo tragitto attraverso la muscolare, le vene sono circondate da tessuto areolo-adiposo, che finisce per costituire un *locus minoris resistentiae*, lungo il quale si spingono facilmente le ernie della mucosa, che sono la prima manifestazione del futuro diverticolo.

Secondo un'altra teoria, invece, la prevalenza dei diverticoli nella parte concava dell'anello duodenale sarebbe dovuta non già alla presenza quivi dei vasi, ma al fatto che essendo i diverticoli malformazioni congenite essi si svilupperebbero proprio in quella zona, ove si trovano embriologicamente gli abbozzi pancreatici (i quali si sa che nascono appunto in corrispondenza della 2ª porzione); a conferma di siffatta spiegazione embriologica starebbe il frequente reparto di lobuli pancreatici aberranti nello spessore delle saccoccie diverticolari.

La *forma* dei diverticoli varia: in genere sono a dito di guanto, (in un caso di Carnot e Peron il diverticolo ricadeva sul tenue « comme un pénis en état de flaccidité »), ma frequenti sono anche i diverticoli rotondeggianti.

La loro *grandezza* è mutevole: ve ne sono dei piccolissimi, come se ne trovano di quelli che possono raggiungere il volume di un mandarino. *Si im-*

piantano sull'intestino o con larga base o con colletto ristretto: ciò ha importanza per la facilità o meno di estirpazione e per la grandezza della breccia operatoria, che residua all'asportazione.

Grégoire si è occupato, dal punto di vista chirurgico, di analizzare anche i rapporti anatomici dei diverticoli duodenali col pancreas. Questi rapporti possono essere di tre ordini:

a) il diverticolo si sviluppa avanti il pancreas, sporge nella cavità addominale, ricoperto dal peritoneo, e, secondo il punto di impianto, comparisce o sopra il mesocolon trasverso o sotto il ligamento colico; può essere libero o fissato da aderenze, sovente molto difficili a resecare;

b) il diverticolo si sviluppa dietro il pancreas, nel connettivo retroviscerale, in piena regione dei vasi, extraperitonealmente. I diverticoli di questo tipo, più comuni dei precedenti, sono piccoli e difficili a ritrovare; poggiano sulla fascia retropancreatica e spesso sono fiancheggiati da vasi;

c) il diverticolo si sviluppa nello spessore della testa del pancreas, dissociandone gli acini glandolari: questo tipo è il più raro e vi appartengono tutti a diverticoli perivateriani. Per queste forme è importante ricordare i rapporti col dotto di Wirsung, che in genere è situato dietro e sopra il diverticolo, ed è sempre difficile a riconoscere e a preservare durante l'atto operativo; senza dire delle precauzioni operatorie richieste dalla vicinanza dei vasi dell'arcata pancreatico-duodenale.

Per quanto poi riguarda la peritonealizzazione, la natura, estensione e sede delle aderenze eventuali, la struttura istologica delle pareti, i rapporti dei diverticoli con le vie biliari, ecc., rimando ai lavori speciali di anatomia patologica citati in gran parte nella bibliografia.

Ricordo soltanto ancora che *istologicamente* il dato più interessante è costituito dal comportamento della tunica muscolare, la quale può essere o perfettamente conservata o ridotta o assente o può presentare un aspetto « a graticcia » assai caratteristico.

Altro dato anatomico importante è la presenza o meno di ulceri. Esse sono state spesso segnalate (Chatou, Moynihan, Jones, Penhallow, Perry, Khan, Linsmayer, Wilkie, Garnier, ecc.); quando vi sono ulceri non si tratta in genere di veri diverticoli, ma di pseudodiverticoli.

In molti casi all'autopsia si videro coesistere la pancreatite, a volte emorragica, o la litiasi biliare; torneremo su questo interessante reperto di lesioni epatiche e pancreatiche trattando la parte clinica. Un ultimo dato anatomico, che ci serve ricordare, è che non di rado i diverticoli duodenali sono multipli, o si associano a diverticoli in altre parti dell'intestino: diverticoli di Meckel (Akerlund e altri), diverticolo esofageo (Letulle), diverticolo gastrico (Falconer) e perfino diverticolo vescicale (Buschi).

Volendo ora risalire dai positivi dati anatomici finora esposti alla *etiologia* ed alla *patogenesi* dei diverticoli duodenali entriamo in un campo di ipotesi e di opinioni controverse.

Dallo studio personale io mi sono formata la convinzione che per mettere un po' di ordine e d'accordo su questo punto bisogna non formulare delle teorie, ma analizzare, classificare e interpretare i fatti osservati. È una ne-

cessità questa, che si ripete ad ogni passo, quando si studiano i fenomeni della vita, i quali non sono mai costringibili entro formule teoriche nè in unilaterali schemi predisposti.

Nel campo in questione, non si tratta di parteggiare per la teoria della origine congenita dei diverticoli o per la teoria dell'origine acquisita, nè di difendere l'ipotesi della pulsione o della trazione, ma di analizzare i singoli casi noti, e stabilire, dalla loro fisionomia, quale possa essere la loro interpretazione etiopatogenetica. La qual cosa forse è meno difficile di quello che possa sembrare a prima vista.

Vi sono dunque degli autori, i quali sostengono che il diverticolo duodenale è una *malformazione congenita*, che, quando non resti permanentemente latente, può in un momento, per lo più avanzato, della vita dar segni di sè per cause imprecisabili (o per aver raggiunto un certo grado di accrescimento o per sopravvenute flogosi, ecc.).

Ad appoggio di tale concezione vengono portati:

a) il dato embriologico, in quanto il duodeno essendo la sede di molti abbozzi embrionali, dai quali si svilupperanno successivamente varî organi (per es. fegato e vie biliari), niente di strano v'ha, che appunto in tale sede si trovino con frequenza malformazioni di sviluppo (congenite); del resto tutto l'intestino tenue dei mammiferi, l'uomo compreso, può presentare nel periodo embrionario formazioni diverticolari;

b) il dato anatomico, in quanto sovente coesistono, coi diverticoli duodenali, altre analoghe malformazioni congenite diverticolari, sia nel tubo digerente sia al di fuori di esso;

c) il fatto istologico, in quanto si ritrovano spesso accanto ai sacchi diverticolari, abbozzi embrionari di pancreas.

Orbene tutto ciò è innegabilmente esatto e serve, io credo, a spiegare senza sforzo *quei* diverticoli, che per la forma, la sede, la presenza di tutte le tuniche intestinali nella parete, l'assenza di ulcerazioni e di fatti flogistici periduodenali, che abbiano potuto dare luogo a briglie, a trazioni, ad assottigliamenti parietali ecc., rappresentano tipiche malformazioni *congenite,* avvenute nel periodo dello sviluppo.

L'errore comincia quando in questa categoria si vogliono fare rientrare *tutte* le formazioni diverticolari e in specie quelle, che non possiedono i requisiti positivi o negativi su elencati, e generalmente sono falsi diverticoli *acquisiti.* Questi devono formare una categoria a parte, senza bisogno che per ciò si cada nell'altro eccesso di credere all'origine acquisita di *tutti* i diverticoli.

Per i diverticoli acquisiti, se ne spiega l'insorgenza con due meccanismi: la trazione dall'esterno e la pulsione dall'interno.

Non v'ha dubbio che questi due meccanismi possano portare ad estroflessioni diverticolari del duodeno. Una periduodenite adesiva, alcune briglie che stirano, la trazione stessa dei vasi sul bordo concavo del duodeno, possono determinare estroflessioni diverticolari per trazione: ed in tal senso sono interessanti le osservazioni di Klebs, che trovò sovente all'apice del diverticolo un vaso, il quale avrebbe avuto funzione trattrice su un punto del duodeno,

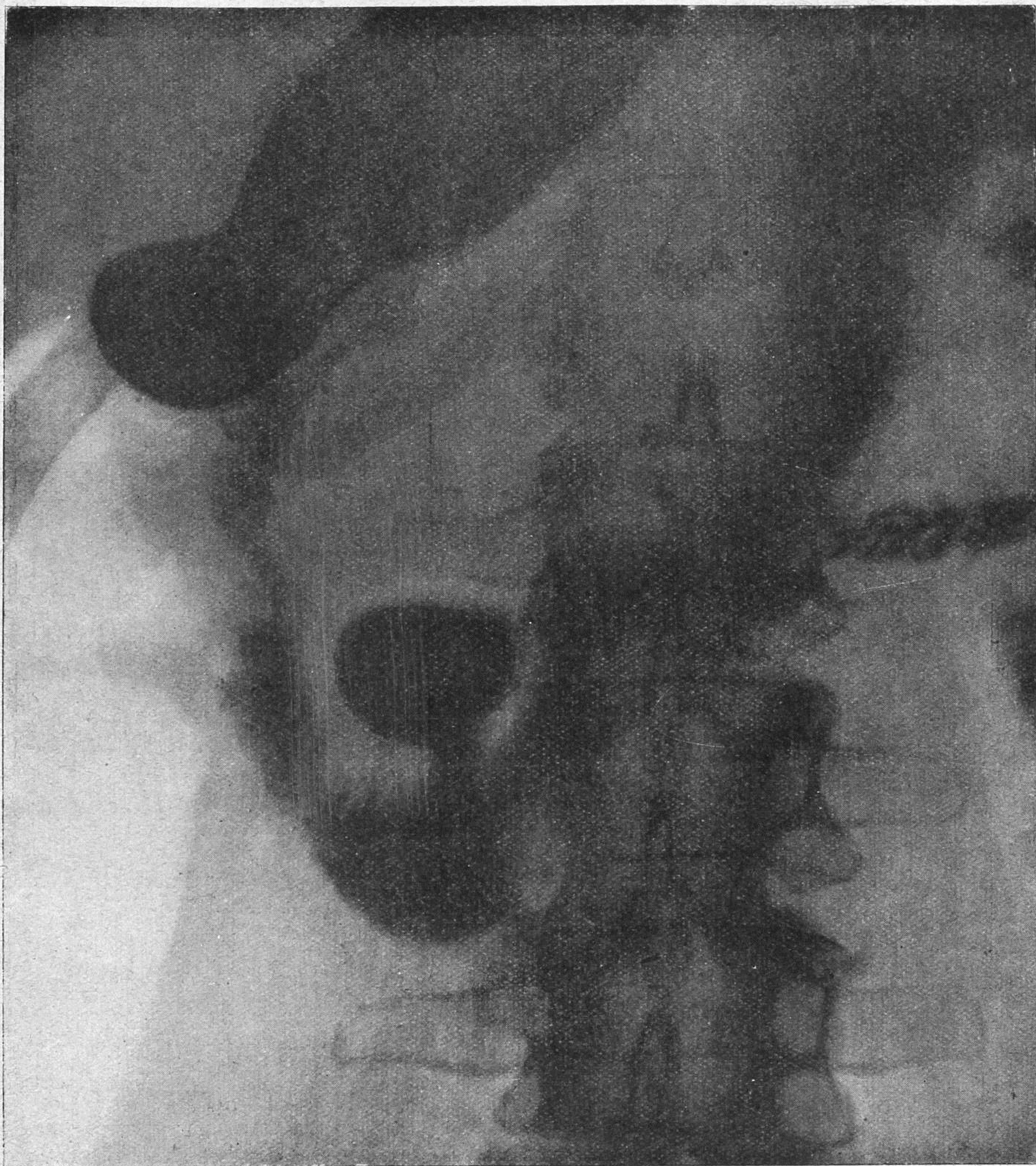


Fig. 1.

Donna con diverticolo della porzione orizzontale del duodeno (pars inferior o 4ª porzione).

Il diverticolo appare rotondeggiante, impiantato con uno stretto peduncolo, e sormontato in alto da una piccola bolla aerea, che nella riproduzione non è così bene evidente come nella lastra originale.

La radiografia è stata fatta essendo la paziente in piedi e lievemente ruotata verso sinistra, per dissociare l'ombra diverticolare da quella delle vertebre.

L'ansa duodenale appare nella sua totalità: comincia il riempimento del digiuno.

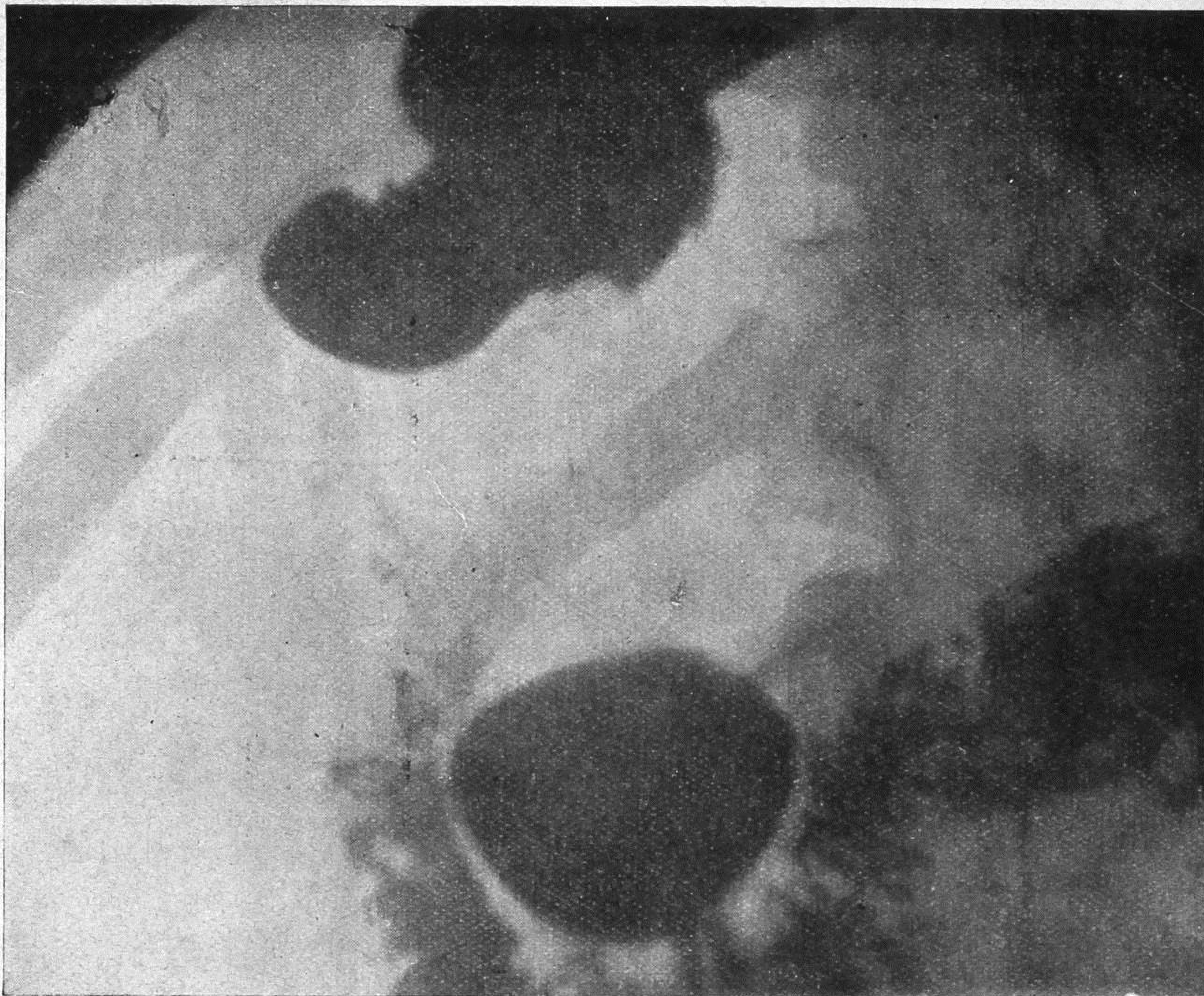


Fig. 2

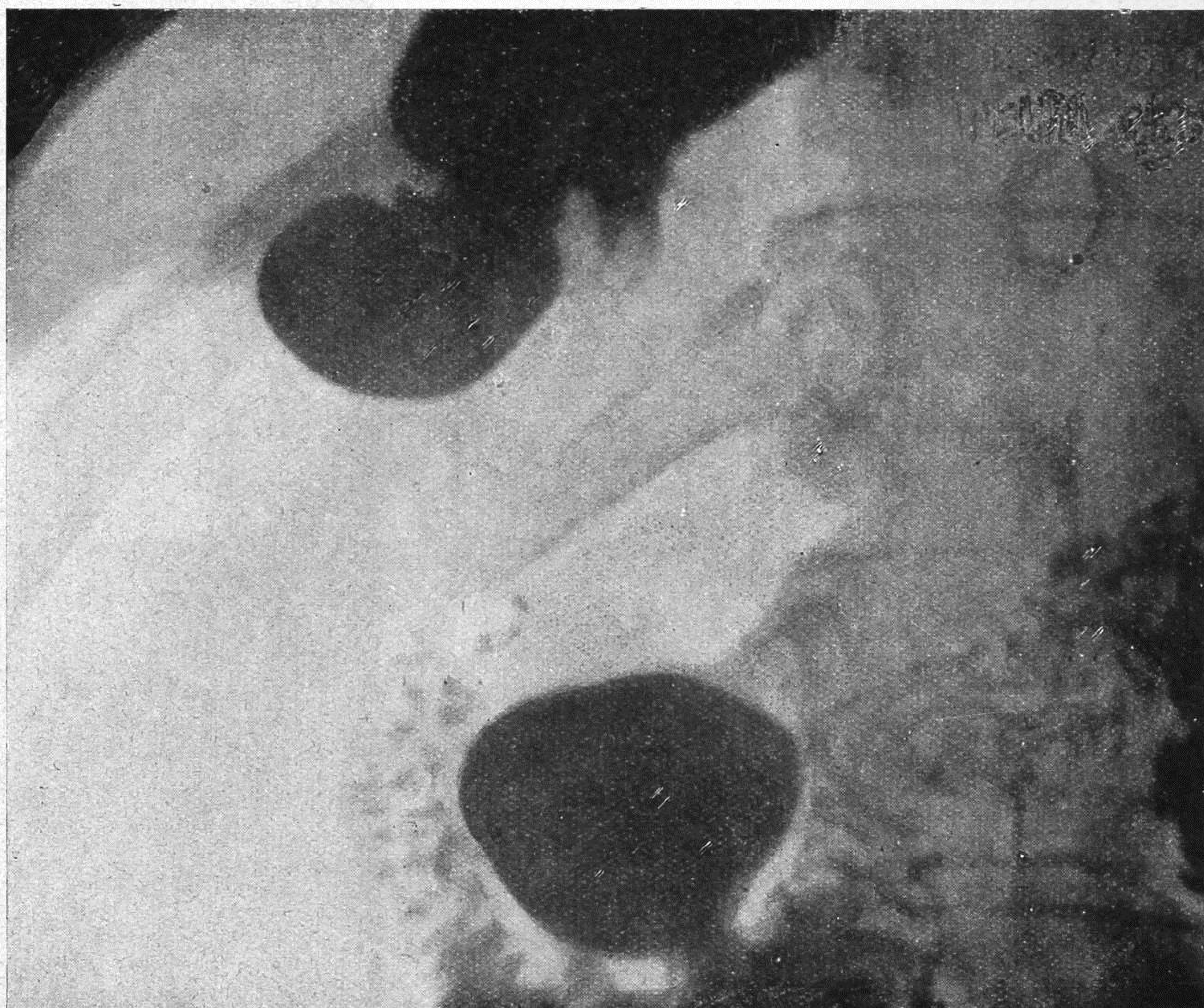


Fig. 3

Fig. 2 e Fig. 3. — Rappresentano due momenti della seriografia duodenale della paziente, di cui alla Fig. 1. La regione pilorica è colpita in due differenti stadi di movimenti contrattili. La sacca diverticolare mantiene la sua forma poco mutata



Fig. 4.

Radiogramma dello stomaco, di cui alla fig. 1. Sulla piccola curvatura l'ombra del diverticolo duodenale, non dissociata da quella dello stomaco (a prima vista fa pensare ad un diverticolo gastrico)

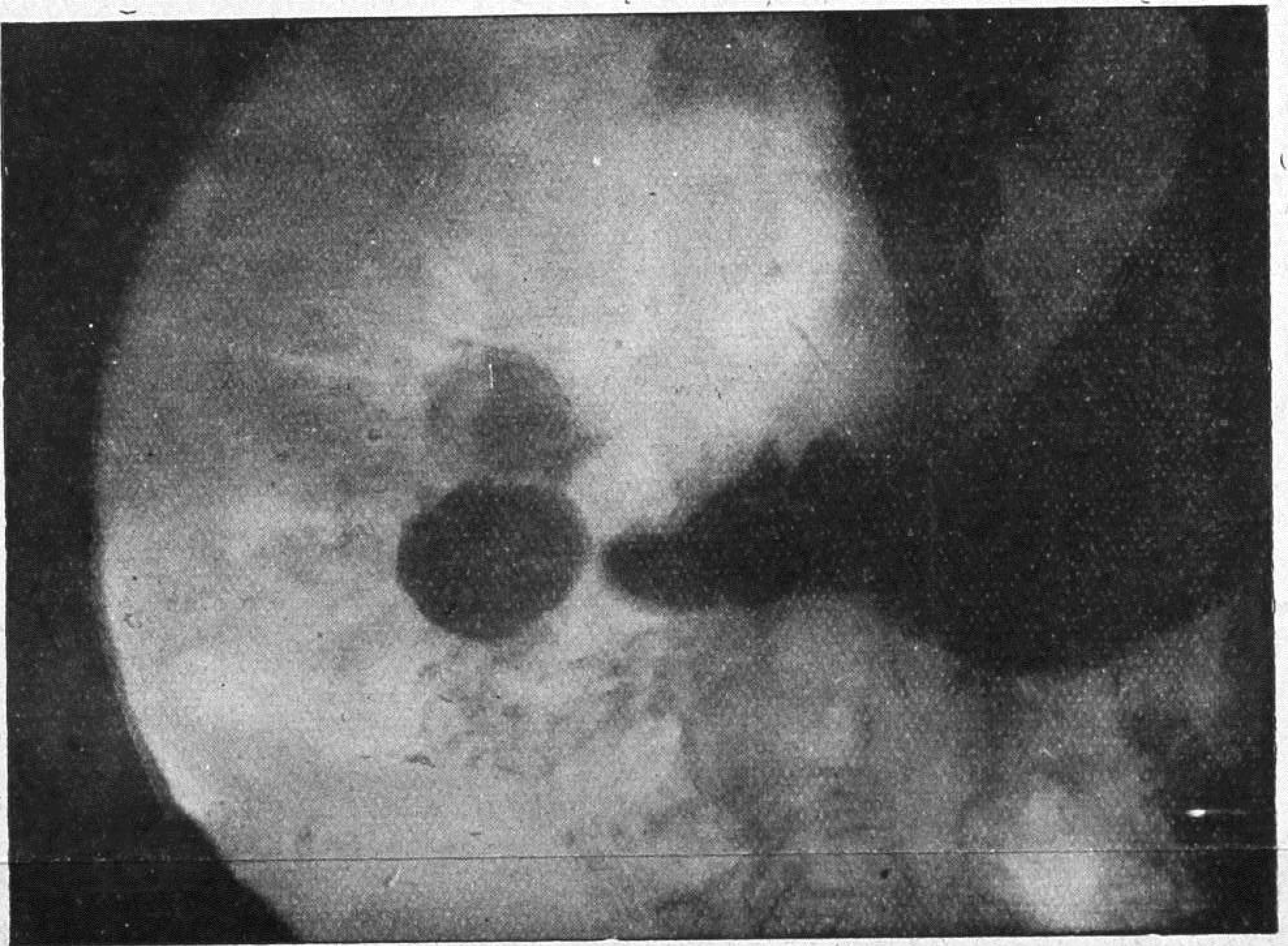


FIG. 5. — Caso di diverticolo duodenale in uomo con neoplasma epatico (Oss. II). Radiogramma preso 15′ dopo l'ingestione del pasto di bario: stomaco pieno di bario, piloro normale; il diverticolo appare rotondeggiante, situato nella 1ª porzione del duodeno, oltre l'estremità del piloro.

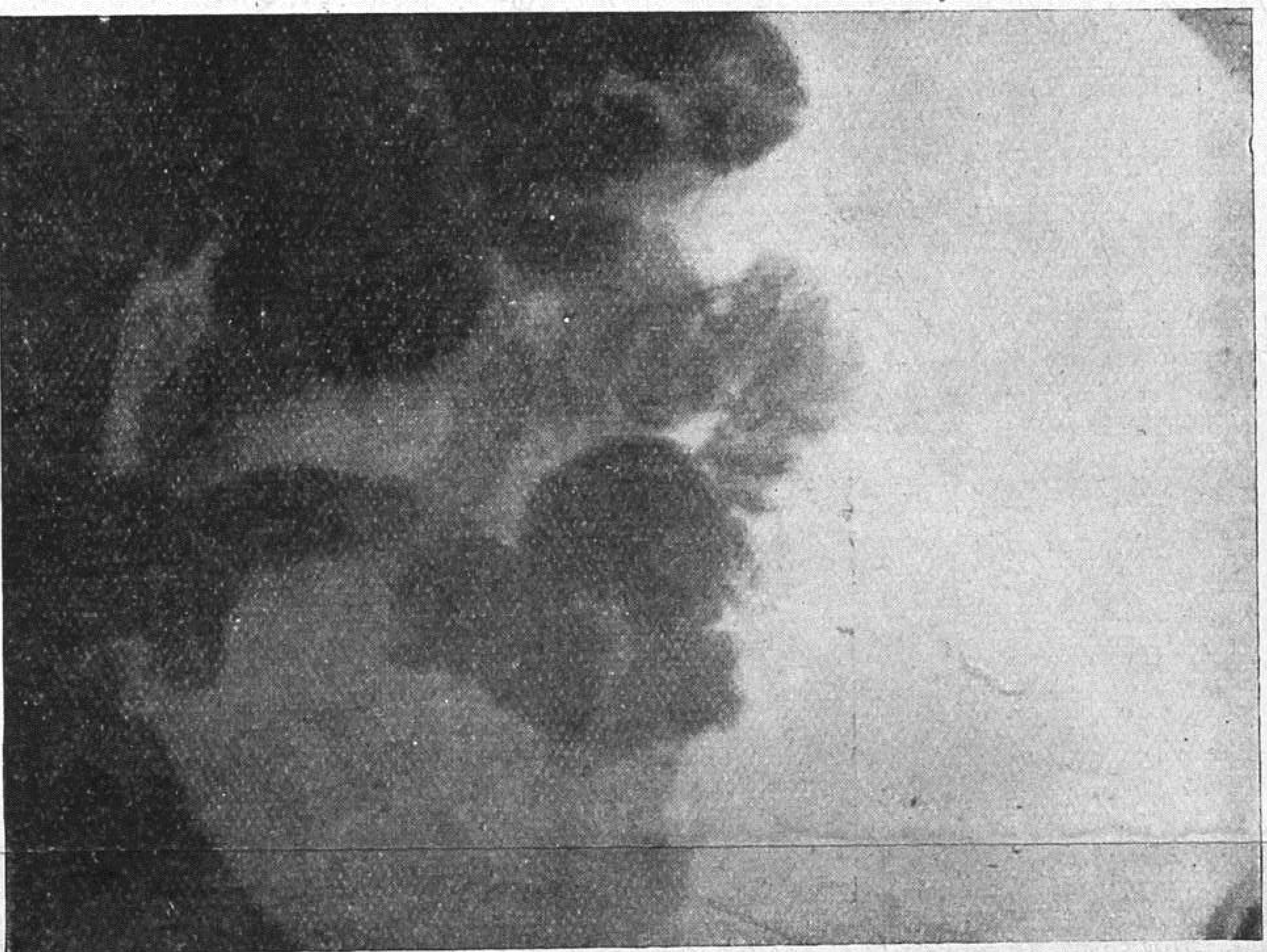


FIG. 6. — Id. - Radiogramma dopo 45′ dal pasto: diverticolo bene apprezzabile: il bario va riempiendo il tenue.

FIG. 7. — Id. - Radiogramma dopo 6 ore: il diverticolo è ancora pieno, ed appare come macchia isolata; in alto le anse del tenue piene di bario,



FIG. 8. — Id. - Radiogramma dopo 8 ore: il diverticolo è ancora pieno, benchè rimpicciolito, ed appare come una

e le osservazioni di Roth di estroflessioni diverticolari da retrazione atrofica del pancreas. Analogamente è perfettamente ammissibile che un'esagerata pressione intraduodenale, sopratutto per stenosi intrinseca ed estrinseca, o per semplice spasmo permanente da ulcera, possa portare ad estroflessione diverticolare della parete duodenale posta a monte (diverticoli da pulsione), ed è giustificato l'ammettere anche che tali estroflessioni avvengano su zone parietali congenitamente più deboli o meno resistenti, per quelle condizioni anatomiche, che più in alto ho ricordato, quali presenza di vasi che attraversano la muscolare, presenza fra le fibre della tunica muscolare di residui pancreatici, assottigliamento parietale da perdite di sostanza per ulceri.

Come si deve dunque, la patogenesi dei diverticoli distinti in congeniti ed acquisiti, non deve essere considerata unica.

Riguardo alla *sintomatologia clinica* dei diverticoli duodenali essa è quasi esclusivamente retrospettiva, cioè fondata su sintomi ricostruttivi, in quantochè è solo dopo il rinvenimento radiologico del diverticolo che si tenta d'interpretare i sintomi clinici raccolti, mettendoli in rapporto con l'alterazione appalesatasi sullo schermo.

Che io mi sappia, nessuno finora ha mai clinicamente diagnosticato un diverticolo duodenale *prima* dell'esame radiologico.

Dall'accurata lettura della maggior parte delle storie cliniche pubblicate, mi sono convinto che qualsiasi tentativo di assegnare una sintomatologia ai diverticoli duodenali si riduce ad una sovrapposizione, in secondo tempo, del quadro clinico al reperto radiologico o chirurgico o anatomopatologico. Onde possiamo affermare che non esiste (almeno finora) alcun dato semeiologico non dico patognomonico — poichè in clinica nessun segno può essere considerato esclusivo di una sola malattia — ma nemmeno costante, da autorizzare durante il puro esame clinico, anche in via di probabilità, il sospetto dell'esistenza di un diverticolo duodenale.

In tanta incertezza, figlia del più variabile polimorfismo clinico, è inconcepibile il volere schematizzare — come tende a fare qualche autore, specie francese (Bariéty, Bensaude e Vasselle) — i quadri sintomatologici dei diverticoli duodenali in tipi nosografici: tipo dispeptico, tipo simulante l'ulcera, tipo simulante la stenosi pilorica, tipo a sintomatologia epatica, pancreatica, ecc.

Quello, che dal punto di vista della sintomatologia clinica si può oggi dire, si riduce a quanto segue: vi sono diverticoli che restano clinicamente latenti per tutta la vita, e ve ne sono altri, che dànno dei sintomi subbiettivi e dei sintomi oggettivi.

Io riassumerò i principali sintomi, che finora vennero osservati in portatori di diverticoli, senza dare ad essi alcun valore diagnostico proprio, ma solo per nozione generale e affinchè chi legge possa farsi un concetto sullo stato attuale delle conoscenze cliniche e all'occorrenza confrontare i reperti altrui con gli eventuali reperti propri.

In molti casi il quadro clinico appare quanto mai vago ed impreciso. Gli infermi si lamentano di pesantezza epigastrica, di malessere sottoipocondriaco, di meteorismo, di eruttazioni, di dimagrimento: sono insomma dei

dispeptici, nei quali non tardano a manifestarsi anche turbe nervose e perfino fobie, fra cui spiccata quella pel cancro (Garnier).

In un maggior numero di infermi la sintomatologia è dominata da vero dolore: dolore a crisi periodiche, oppur distanziate, o dolori acuti permanenti, che simulano l'ulcera gastrica e l'ulcera duodenale ed appaiono in variabile rapporto coi pasti (nell'85 % dei casi due o tre ore dopo il pasto, secondo Ohnell, ma a volta molto più tardivamente). Non di rado esistono vomito (anche quotidiano), ematemesi, melena. Talora v'ha tutta la sintomato logia della stenosi pilorica o duodenale; tal'altra il quadro clinico è quello di una malattia epatica — crisi dolorose a tipo vescicolare, ittero, febbre —; questa sintomatologia epatica, assai frequente, si può spiegare o colla compressione intrinseca del diverticolo sulle vie biliari o colla sua sede presso la papilla di Vater o con una concomitante, e non rara, colelitiasi.

Meno frequente, ma abbastanza netta, può apparire una sintomatologia di affezione pancreatica: feci tipiche della imperfetta digestione dei grassi, diarrea, anoressia, vomito, cachessia: si ha in tali casi il predominio, nel quadro sintomatico, dei segni di una pancreatite cronica, concomitante col diverticolo.

Bensaude e Vasselle ricordano perfino la simulazione di una sindrome appendicolare.

Se il diverticolo si chiude e si trasforma in una cavità suppurante, se si manifestano flogosi peritonitiche peridiverticolari, se si ha perforazione con peritonite generalizzata, si intuisce la sintomatologia, che a volta a volta apparirà.

L'*esame fisico* degli infermi, soprattutto nei casi non complicati, è di una povertà sconcertante: a volte è completamente negativo, a volte mette appena in rilievo una dolorabilità diffusa all'epigastrio o circoscritta al punto pilorico od al punto colecistico-duodenale, o alla vescicola biliare; non è rara una difesa muscolare localizzata.

Come si vede, dunque, il quadro clinico (subbiettivo, obbiettivo e funzionale) è assolutamente indifferenziato, variabile e privo di qualsiasi elemento di una sia pur lontana probabilità, per far sorgere o giustificare il sospetto dell'esistenza dei diverticoli.

In tale situazione clinica, è chiaro come l'indagine radiologica che svela e precisa l'esistenza di diverticoli duodenali finisca per avere il predominio assoluto: è la luce, che illumina in un campo, che altrimenti resterebbe totalmente buio, e ci fa così vedere quanto sarebbe altrimenti invisibile.

Il *reperto radiologico* dei diverticoli merita quindi di essere studiato e precisato adeguatamente all'importanza, che esso ha nel campo in parola. I radiogrammi, che ho avuto occasione di raccogliere e che qui riporto, sono fra i più classici ed evidenti.

La *tecnica* da seguirsi per fare le osservazioni sullo schermo o prendere i radiogrammi, è stata particolareggiatamente fissata da Case, Greder e Akerlund.

In generale, credo non siano necessarie tante precauzioni, quante ne raccomandano questi autori. Una parte della manovra di Case è però all'occor-

renza da seguire: « Una breve osservazione del malato è fatta nella stazione verticale: poi lo si mette orizzontalmente sul tavolo, facendolo decombere sul lato destro: questa posizione permette al diverticolo di riempirsi più facilmente; allora comincia l'osservazione vera e propria: si fa fare all'infermo una ispirazione profonda, e lo si prega di restare in ispirazione, mentre si rivolta rapidamente sul dorso: nel contempo l'osservatore esercita una pressione sul tratto di passaggio duodeno-digiunale, e comprime con la mano il duodeno contro la colonna vertebrale, in modo da incarcerare il contenuto di esso, contemporaneamente con l'altra mano cerca di spingere detto contenuto dallo stomaco verso il piloro; in tal guisa l'intestino viene riempito dal piloro al digiuno, e reso più visibile, mentre le onde peristalsiche e antiperistalsiche dovute all'ostruzione artificiale mettono in giuoco l'elasticità duodenale e in rilievo le eventuali deformazioni ».

Nel primo caso di diverticolo duodenale, che io ho studiato, queste manovre non furono necessarie: anzi il radiogramma principale (della fig. 1) fu preso in posizione eretta, con lastra posta anteriormente, dopo aver fatto alquanto girare la paziente in modo da dissociare l'ombra diverticolare dal margine destro dello stomaco. Nel mio secondo caso, quello cioè riguardante l'uomo, queste manovre furono ripetutamente eseguite, senza pertanto che si ottenessero particolari benefici di visibilità.

Altre tecniche sono state consigliate: Bensaude e Vasselle si ravvicinano a quella di Stierlin, che consiste nel cercare di fare apparire il duodeno sotto angoli di luce diversi, mettendo prima il paziente nella posizione frontale e successivamente nelle laterali oblique, sia in piedi sia in decubito ventrale ma sempre un po' inclinato verso destra, finchè si abbia la migliore visibilità dell'ansa duodenale e del diverticolo.

Passando all'interpretazione dei reperti radiologici, bisogna stare in guardia contro molti possibili errori. Come segni radiologici di certezza per ammettere l'esistenza di un diverticolo, Bonneau indica i tre seguenti: insensibilità alla palpazione, spostabilità colle dita, persistenza dell'ombra. Ad essi Greder aggiunge questi altri dati: apparizione di un'ombra, che non esisteva prima del pasto opaco, che ha forma più o meno rotonda, è all'interno o in vicinanza della concavità duodenale, persiste dopo il passaggio del pasto opaco, e finanche 24 ore dopo che l'infermo si è alimentato normalmente; se si riesce poi a riempire totalmente il duodeno si può vedere il passaggio del bario attraverso questo a lato dell'ombra diverticolare; manca di ogni segno di stenosi duodenale.

Assai importante io ritengo che effettivamente sia — come nota l'Assmann e come risulta accennato anche sulle lastre del nostro caso I — la presenza di aria nell'interno del sacco diverticolare, la quale può giungere fino alla formazione di una vera bolla gassosa, quando la saccoccia si sia riempita solo parzialmente, o cominci a vuotarsi.

Assmann insiste sulla necessità di osservare i diverticoli nella posizione orizzontale e nel decubito laterale destro, e di fare bene attenzione alle diminuzioni della grandezza dell'ombra, che si possono avere per effetto delle contrazioni attive della parete del sacco.

Importante è di evitare lo spasmo pilorico duodenale, che è frequente nei portatori di diverticoli. Greder consiglia a questo proposito molti accorgimenti (evitare i purganti nelle ore che precedono l'esame, tenere il malato digiuno quando si fa l'esame, non dare purganti dopo l'esame per potere calcolare la durata del riempimento diverticolare, ecc.).

Dal punto di vista della diagnosi radiologica differenziale bisogna anzitutto escludere le nicchie di Haudek conseguenti ad ulceri; in tal senso sarà utile sopratutto la seriografia. Freud ricorda, come carattere differenziale con queste, la rigidità delle pareti della nicchia di fronte alla deformabilità contrattile di quelle del diverticolo. Herrnheiser ha descritto un caso nel quale, fattasi radiologicamente la diagnosi di diverticolo duodenale, fu trovata invece, all'apertura dell'addome, una cavità rotondeggiante dovuta ad un nodo canceroso metastatico, che si era rammollito e vuotato nel duodeno. In molti casi di affezioni biliari, l'ampolla di Vater è dilatata e può riempirsi col bario; così pure possono aversi fistole duodeno-colecistitiche, per cui la cistifellea, riempiendosi di bario, simula un diverticolo.

L'ombra diverticolare può, come accadde in uno dei nostri radiogrammi, bordeggiare l'ombra gastrica, in modo da simulare, se non bene dissociata, un diverticolo gastrico.

Più facile riuscirà la diagnosi differenziale radiologica con calcoli epatici o pancreatici, con concrezioni fecali, con calcificazioni della glissoniana, con ghiandole mesenteriche o retroperitoneali calcificate; essa è affidata naturalmente alla speciale competenza del radiologo.

Ma assodata l'esistenza del diverticolo duodenale, il problema clinico sovente è ancora lontano dal potersi dire risolto, restando ancora da rispondere a molti quesiti: il nostro 1° caso ne è uno degli esempi. Ed anzi è strano come questa parte dello studio clinico, che io credo la predominante, sia stata quasi completamente trascurata da tutti coloro che si sono occupati dello studio dei diverticoli duodenali.

Innanzi tutto c'è sempre da domandarsi se l'aver trovato, in un determinato infermo, un diverticolo duodenale sia sufficiente per concludere che siano dovuti ad esso tutti i disturbi clinici accusati dal paziente stesso, o per lo meno che il diverticolo sia la predominante causa di tutto il quadro sintomatologico.

Nel 1° dei casi, che io ho studiato, le sofferenze dell'inferma avevano avuto un inizio brusco, con decorso e caratteri, per cui la diagnosi da formulare con maggiore fondamento era quella di coliche epatiche o, mettendosi da un altro punto di vista, di ulcera duodenale. Ci trovavamo insomma di fronte alla solita sintomatologia dubbia fra lesione epatica e duodenale, che costituisce ogni volta un'ardua fatica discriminativa pel clinico. Quando la radiologia mise in evidenza l'insospettato diverticolo duodenale, la domanda logica da farsi — e che noi ci siamo fatta — era se esso potesse spiegare *tutta* la fenomenologia, specie dolorosa, accusata dalla paziente. E senza stare qui ad esporre gli argomenti di ordine anamnestico ed obbiettivo (inizio relativamente recente delle sofferenze, mentre il diverticolo si sarebbe dovuto considerare

come congenito, crisi di coliche con ittero, dolorabilità palpatoria della regione colecistica confermata anche sotto lo schermo, ecc.) dovemmo appunto concludere che il diverticolo non rappresentava la causa unica di tutte le sofferenze.

Non va dimenticato (e l'ho ricordato più sopra) il fatto, segnalato molte volte, che tipiche formazioni diverticolari del duodeno sogliono associarsi con lesioni epatiche e pancreatiche. Anzi si può dire che esista una sindrome clinico-radiologica (della quale è dimostrazione e conferma la nostra osservazione), abbastanza bene individualizzata, e sulla quale desidero soffermarmi, poichè la ritengo degna di essere meglio conosciuta.

Partiamo dalle osservazioni iniziali di questi fatti. Case ha, fra i primi, messo in evidenza come non di rado col diverticolo della *pars inferior duodeni* coesista un riempimento dell'ampolla di Vater, la quale sui radiogrammi può rivelarsi dilatata; in circa la metà delle osservazioni di Case esistevano anche, nel contempo, i segni clinici di una pancreatite cronica. In un soggetto egli trovò riunite queste tre alterazioni: presenza di un diverticolo duodenale, riempimento col pasto opaco dell'ampolla di Vater dilatata, pancreatite cronica.

Ecco come Akerlund riassume l'osservazione di Case:

Donna di 45 anni, che da sei anni soffriva di dolori alla parte inferiore del dorso, spesso accompagnati con vomito. L'esame radiologico dimostrò il riempimento col bario dell'ampolla di Vater, grande quanto una nocciola, e la presenza di un grosso diverticolo ovale nella *pars inferior duodeni*, dolente, posto presso la testa del pancreas. La diagnosi clinica e radiologica fu di *pancreatite cronica, diverticolo duodenale ed eventuale colelitiasi.*

All'operazione fu confermata la esistenza del diverticolo nella sede indicata; esso era annidato nella testa del pancreas profondamente, e non fu perciò potuto escidere.

Successivamente Akerlund descrive un altro caso perfettamente sovrapponibile al precedente, nel quale appunto esisteva un diverticolo duodenale (e in più un diverticolo del colon) e nello stesso tempo un riempimento col bario della ampolla di Vater e degli sbocchi dei dotti coledoco e pancreatico, ed infine una pancreatite cronica.

La storia di Akerlund si può così riassumere: Donna di 68 anni, la quale era stata sempre bene, ad eccezione di un periodo di dolori gastrici, sofferti alcuni anni addietro e dileguatisi spontaneamente. Da alcuni mesi si lamenta di nuovo di sofferenze addominali, sotto forma di tensione e di dolori irradiantesi alle braccia.

Ha senso di riempimento gastrico, sovente seguito da vomito, che pare vuotare lo stomaco progressivamente riempitosi e che fa emettere residui di cibo recente od antico (1); al vomito e alla defecazione, che con esso era in contrasto, segue relativo benessere. Non ha fatto diete speciali, ma ha limitato fortemente i cibi per paura di soffrire e quindi è fortemente dimagrita. All'esame obbiettivo non si rivela nulla di notevole ad eccezione di una ristretta zona di resistenza, a destra, sotto l'ombelico.

Eseguito l'esame radioscopico si trova nella parete superiore della *pars inferior duodeni* una dilatazione diverticolare rotonda, e nella parte concava della *pars descendens,* all'altezza delle papille di Vater, un'ombra assai più

(1) Ho ricordato, a proposito della sintomatologia generale, come esistano casi di diverticoli duodenali, che simulano una stenosi pilorica. BONNEAU riferisce un caso, nel quale per 3 mesi di seguito si ebbe tutte le notti vomito, fino a prodursi grave cachessia.

piccola che termina con due punte, e che viene dall'Akerlund interpretata come una dilatazione dell'ampolla di Vater e degli sbocchi del coledoco e del wirsungiano, entrambi dilatati alquanto. (Fig. 8).

Per il fatto di questo riempimento ampollare, per la sede del diverticolo duodenale, ed infine per la suggestione del precedente reperto di Case, fu da Akerlund pensato ad una pancreatite, concomitante con un diverticolo, e furono disposte le ricerche cliniche dirette a metterla eventualmente in evidenza; ma prima che queste s'iniziassero, la paziente improvvisamente presentò febbre alta, dolori addominali, vomito, tanto da far sospettare una peritonite acuta da rottura del diverticolo; però non fu esclusa la possibilità anche di una perforazione della vescicola biliare, in quanto che da esami clinici precedenti e dal fatto che la resistenza palpabile sull'addome sembrava risiedesse appunto nella zona della vescicola biliare, si doveva ammettere, oltre il diverticolo e la pancreatite, anche la probabile esistenza di una colecistite (1).

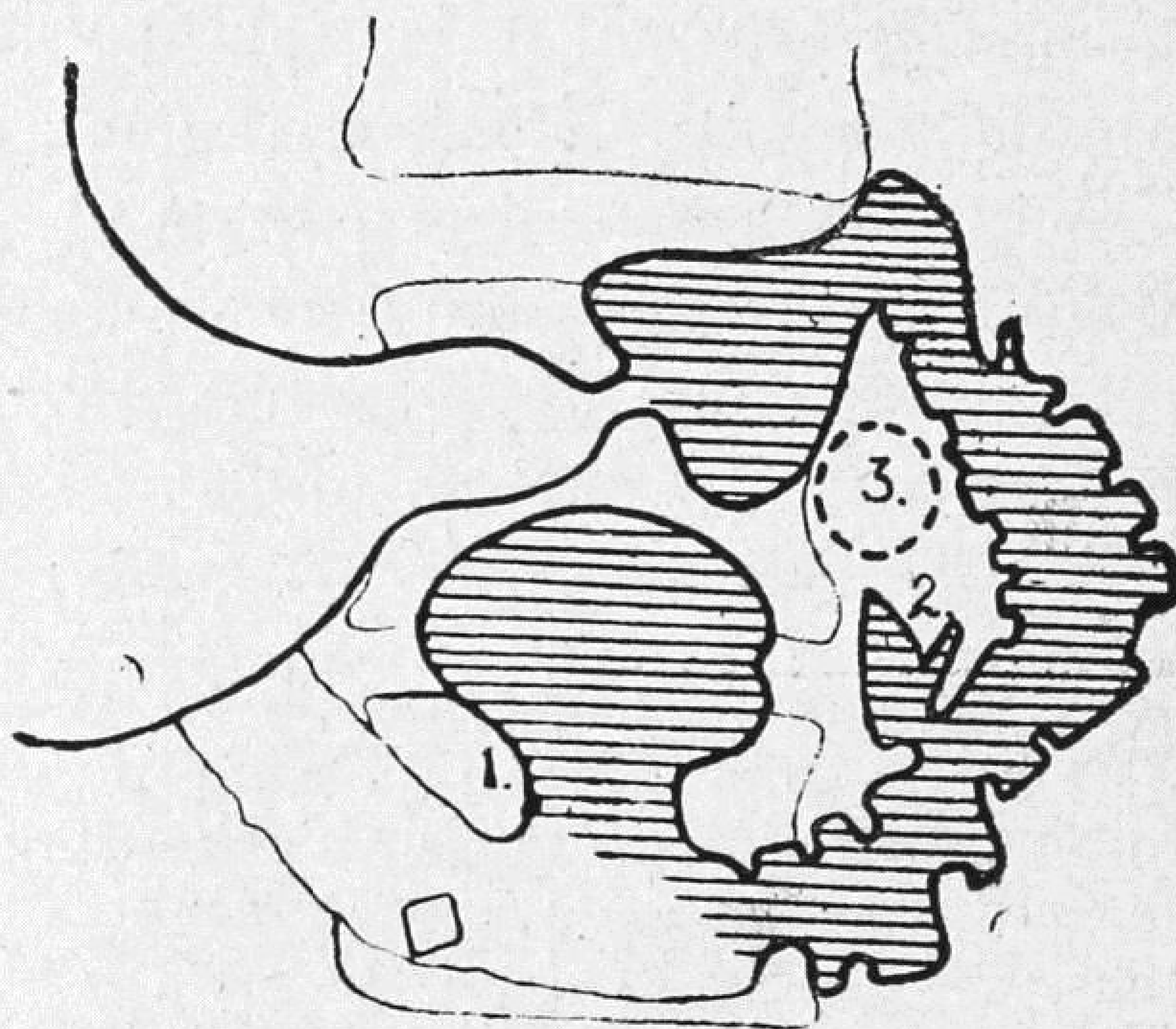


Fig. 8.
Schema del caso osservato da Akerlund.
(1. Diverticolo della *pars inferior duodeni*. — 2. Dilatazione dell'ampolla di Vater, con riempimento opaco degli sbocchi del coledoco e del wirsungiano).

L'intervento operatorio fu eseguito solo dopo alcuni giorni di attesa, durante i quali scomparvero temperatura, vomito e dolori addominali. Il chirurgo trovò: un'aderenza fibrinosa fra bordo del lobo destro epatico ed anse dell'ileo (proprio nel punto ove si palpava la massima resistenza), le quali anse erano a loro volta saldate con la *pars descendens duodeni* e con la testa del pancreas. La cistifellea vuota, non ispessita. Lungo il bordo interno della *pars descendens duodeni* una cavità grossa quanto una nocciola, con masse necrotiche; la necrosi si era svolta nella testa del pancreas, il quale presentava altri piccoli focolai necrotici (confermati istologicamente su pezzetti di ghiandola escissi) e alla palpazione era duro e disseminato di piccoli nodi. Le pareti duodenali tumefatte, senza segni di ulceri.

L'autore non dice della conferma operatoria o meno degli altri dati. L'ammalata venne dimessa guarita.

Oltre queste due osservazioni *cliniche*, di Case e di Akerlund esistono, nella letteratura, altre osservazioni, solo anatomopatologiche, di diverticoli duodenali, accompagnantisi con alterazioni pancreatiche, e che avevano avuto in vita anche segni di sofferenze colecistitiche.

Tali sono fra gli altri il caso di Rosenthal (1908), quello di Bauer (1912), i tre casi di Wilkie (1913), dallo stesso Akerlund ricordati. Osservazioni sui

(1) Si noti dunque come tanto nell'osservazione di Case, quanto quella di Akerlund, quanto nella mia, i segni colecistitici finiscono con il predominare nel quadro clinico e si impongono nella diagnosi!

rapporti fra diverticoli duodenali e pancreas hanno fatto Greder, Delherm, Morel, Kahn, Holzweissig, ecc.

L'interpretazione che l'Akerlund cerca dare delle due sovrapponibili osservazioni, quella della sua e quella di Case, è limitata alla interpretazione del quadro radiologico e alla possibile patogenesi delle lesioni pancreatiche.

Ma secondo il mio concetto a ben maggior sviluppo devono essere portati questi *reperti così definitamente aggruppati,* nel senso della clinica, e soprattutto del nosografismo.

A tal uopo mi occuperò preliminarmente del *meccanismo patogenetico della pancreatite nei diverticoli duodenali.*

Per interpretare la pancreatite concomitante coi diverticoli, Akerlund comincia col ricordare come l'indagine radiologica molte volte abbia dimostrato (Forssell, Bauer, ed anche il 2° caso mio), che un diverticolo possa rimanere pieno di bario per molto tempo (fino a 4 giorni). Ciò dimostra che di regola i diverticoli non si vuotano facilmente. L'ostacolo allo svuotamento può portare ad una duodenite catarrale od anche flemmonosa (Ungermann, Deutelmoser, Frising e Sjövall), la quale, estendendosi alla papilla di Vater, può determinare occlusione flogistica dello sbocco del coledoco e del wirsungiano.

Questo fatto, secondo Akerlund, potrebbe già spiegare (per mio conto vi ritornerò fra poco, perchè mi serve ad interpretare i fenomeni dolorosi a tipo di coliche epatiche) l'insorgere di una stasi del secreto pancreatico, che però non sarebbe per sè sola sufficiente a dare la pancreatite osservata dagli autori. Se non che, per effetto di questo ostacolo papillare, la immediata porzione retrostante, che forma l'ampolla di Vater, si può dilatare fino a raggiungere notevoli dimensioni (Robson e Cammidge) e non di rado questa dilatazione ampollare si riempie col bario (Akerlund, Case) e diviene visibile radiologicamente. Ma la papilla, oltre che l'azione di sfintere, dipendente dal muscolo di Oddi, ha funzione valvolare, dovuta ad una duplicatura della mucosa, come avrebbero dimostrato Broman e Rietz, onde in condizioni normali è impedito ogni riflesso di liquido dal duodeno nelle vie biliari della papilla. Se ora diviene, in alcuni momenti, insufficiente, sia in conseguenza della flogosi della mucosa di per sè, sia per effetto di una notevole retrodilatazione ampollare, l'infezione facilmente può risalire dal duodeno verso i canali biliari. E se in tali condizioni, per di più si intercalano periodi di spasmo dello sfintere di Oddi (Archibald, per es., li ha dimostrati esistere nelle ulceri duodenali), l'infezione così avvenuta facilmente cresce, per effetto della stasi biliare da spasmo sfinterico e si estende verso il pancreas.

E se ammettiamo la possibilità di insorgere e di estendersi di un'infezione biliare, si viene a fare un altro passo avanti per comprendere la pancreatite necrotica, che, altrimenti, con la sola stasi del secreto pancreatico non si potrebbe spiegare. Infatti la semplice legatura del dotto di Wirsung porta alla lenta atrofia del pancreas ma non alla sua necrosi; perchè questa si verifichi occorre l'autodigestione dell'organo e perchè a sua volta si verifichi l'autodigestione occorre l'attivazione del tripsinogeno, la quale si produce in condizioni fisiologiche, nel duodeno, per effetto dell'enterochinasi.

Nelle condizioni, che stiamo esaminando, l'attivazione in parola può in-

vece accadere in vari modi. Anzitutto per effetto di un reflusso di succo intestinale, contenente l'enterochinasi, nella ampolla di Vater; questo reflusso avverrebbe in conseguenza della summenzionata insufficienza nella funzione sfintero-valvolare della papilla. Ma se non si volesse ammettere questo reflusso di succo enterico, basterebbe la infezione (che abbiamo visto prodursi), per attivare il fermento pancreatico, sapendosi che per effetto dei prodotti batterici, il succo pancreatico può essere attivato, come con l'enterochinasi. Ci sarebbe infine da calcolare un terzo fattore (oltre il reflusso duodenale e l'azione batterica), che può portare alla attivazione dei fermenti pancreatici e alla necrosi autodigestiva della ghiandola: la commistione della bile col succo pancreatico. Infatti la bile, discesa dal coledoco nell'ampolla di Vater, trovando chiuso, per spasmo, lo sfintere di Oddi, risale nel wirsungiano.

È vero che Polya ha dimostrato che la bile sterile non attiva il secreto pancreatico, ma lo attiva di bile infetta; però nelle condizioni che noi stiamo esaminando l'infezione non manca (1).

In tal guisa si può dare un'interpretazione attendibile alla pancreatite che suole concomitare coi diverticoli del duodeno. Ed io ho voluto esporre dettagliatamente i dati obbiettivi e sperimentali, che ne formano l'appoggio, non solo per l'importanza anatomo-patologica, già di per se stessa grande, che spetta a questa pancreatite, che chiamerò diverticolare, ma perchè tali dati mi serviranno or ora per intepretare la sintomatologia clinica, e soprattutto il modo di raggrupparsi dei sintomi, con interessamento del pancreas, di questa forma e di quella con lesioni e sintomi a carico del fegato.

Dicevo dunque che alcuni dei sintomi presentati dai malati di diverticoli duodenali, e che più sopra, parlando della sintomatologia, ho elencati in blocco, sogliono presentarsi *uniti in maniera definita e costante,* onde mi sembra risultino alcuni *quadri clinici,* abbastanza fissi e individuabili, sì da autorizzare a distinguere dei tipi nosografici della sindrome diverticolare. Ed io credo che in tal senso si possano fissare tre riconoscibili quadri clinici, di tipo differente.

Il primo tipo, che è il più spiegabile se non il più frequente, io lo indicherei col nome di *diverticolite duodenale a tipo ulcerativo;* è quel complesso cioè di sintomi, i quali sappiamo che normalmente appartengono alle manifestazioni dell'ulcera duodenale, di cui costituiscono appunto la classica sintomatologia, ma che invece sono dovuti non già ad un'ulcera, bensì esclusivamente al diverticolo. Non credo di dover qui ripetere i caratteri di questa prima sindrome, poichè sono quelli ben noti dell'ulcera. Nè d'altronde è difficile interpretarli: infatti il duodeno, leso tanto da un *ulcus simplex* quanto da una flogosi diverticolare, è logico che risponda con presso a poco la stessa sintomatologia.

(1) Rosenbach ha sperimentalmente provato che il succo pancreatico anche attivato, non conduce a necrosi del pancreas, se non concorre una primitiva lesione dell'organo, dovuta sia a tossine batteriche, sia ad una grave ischemia; quale è quella che, fra altre cause, anche può essere determinata dalla stasi del secreto pancreatico stesso. Se anche si vuol accedere a tale opinione di Rosenbach, noi vediamo che questo fattore provocante la necrosi, cioè la ischemia da stasi del secreto, si ritrova nel meccanismo che stiamo analizzando.

Il secondo tipo, che si diagnostica male e poco, solo perchè in genere male si conoscono e poco si sospettano le affezioni pancreatiche, ma che pure può ricorrere decisamente nei diverticolitici, è quello, i cui dati anatomo-patologici e patogenetici, già sviluppati da Akerlund, io ho or ora lungamente esposti. Esso si determina quando per un'infezione risalente in direzione del wirsungiano e del pancreas, coi meccanismi esposti, si determina, accanto al diverticolo, una pancreatite, la quale si manifesta chiaramente nel quadro clinico. Io chiamerei questa forma col nome di *diverticolite duodenale a tipo pancreatitico.*

Le tappe, come vedemmo, vanno successivamente dalla flogosi diverticolare (diverticolite) alla infezione della ampolla, alla stasi secretoria pancreatica, all'attivazione digestiva del secreto pancreatico, alla necrosi del pancreas.

In tale forma i sintomi del diverticolo, per lo più latente prima di infiammarsi, si manifestano insieme con quelli della affezione pancreatica.

Il terzo tipo è dato dal riunirsi di sintomi duodenali, sempre scarsi, con un soverchiante gruppo di sintomi, che noi sogliamo ascrivere alla angiocolecistite e alla litiasi biliare. Io chiamerei questa forma col nome di *diverticolite duodenale a tipo angiocolecistitico.*

Ed è questo il quadro più frequente: in esso rientrano le osservazioni non solo degli infermi di diverticoli duodenali, che ho riferito da Case e da Akerlund, ma anche chiaramente quella mia, riguardante la donna di cui ho riportato la storia; nonchè moltissime altre, come ho constatato man mano che raccoglievo la letteratura.

Il quadro clinico presentato da siffatti pazienti con diverticoli duodenali appare dominato appunto da disturbi riferibili al fegato e alla cistifellea più che al duodeno.

Non dimentico naturalmente che è una evenienza clinica tutt'altro che rara quella di una sintomatologia duodenale, che non si possa a prima vista distinguere dalla sintomatologia epatica, e viceversa: ciò accade ad ogni passo quando si devono distinguere fra loro le forme dolorose dell'ulcera duodenale e quelle della calcolosi epatica; nè è questo il momento per fare l'esposizione, che d'altronde è nota, delle cause di questa comunanza di sintomi da parte del fegato e del duodeno. Ciò però nulla toglie alla reale importanza di quanto dicevo, che cioè nella maggioranza delle descrizioni di casi di diverticoli duodenali, a tutt'oggi pubblicate, la sintomatologia clinica sia stata proprio quella caratteristica di una colecistite o di una angiocolecistite, con relativo errore nella diagnosi clinica, essendo stati appunto questi infermi quasi sempre etichettati come colelitiasici. E ciò non soltanto per le crisi dolorose, ma anche per la esistenza di ittero, di febbre a tipo d'infezione biliare, di coluria, oltre che per la palpabilità di una cistifellea dolente e distesa.

Onde, di fronte a questo tipo di infermi con diverticoli duodenali, la diagnosi che abitualmente si fa — ed in apparenza con sufficiente giustificazione sintomatologica — è quella di malattia di fegato e precisamente di colelitiasi, con crisi di coliche e infezione delle vie biliari, finchè la indagine radiologica, mettendo in evidenza un diverticolo duodenale, non viene a far modificare l'interpretazione dei sintomi e il conseguente giudizio diagnostico.

Dunque esiste clinicamente una forma dei diverticoli duodenali, che non presenta i caratteri delle malattie del duodeno, ma che si estrinseca con disturbi epatici: il fegato vi è leso secondariamente, ma prende il predominio nel quadro sintomatico.

Il substrato anatomico di essa è preciso e costante: presenza contemporanea di un diverticolo duodenale e di una flogosi biliare, questa effetto di quello, non essendo sostenibile l'inverso rapporto causale. E tale affermazione apparirà giustificata purchè ci si riporti ai momenti patogenetici esposti a proposito della genesi della pancreatite, applicandoli invece alla spiegazione dell'epatite.

Enumerando le tappe del processo morboso, si può in tal guisa sinteticamente ricostruire la successione dei vari momenti patogenetici di questa sindrome epatica diverticolare: flogosi del diverticolo (diverticolite); flogosi del duodeno (duodenite); flogosi della papilla di Vater e periodi conseguenziali di spasmo irritativo dello sfintere di Oddi (papillite); retrodilatazione dell'ampolla di Vater per l'effetto stenotico dato sia dal rigonfiamento flogistico della papilla sia dai periodi di spasmo del muscolo di Oddi; insufficienza, per le condizioni suesposte, della funzione sfinterico-valvolare della papilla; entrata dell'infezione dal duodeno nell'ampolla e propagazione al coledoco, al cistico e alla vescicola della bile (angiocolecistite); ed *infine*, in questo ambiente settico, eventuale precipitazione biliare, con formazione di agglomerati calcolosi.

Infatti finchè il diverticolo (prendiamo beninteso in esame solo le forme di veri diverticoli e non i pseudodiverticoli da trazione, ecc., cioè una malformazione congenita, non s'infiamma, non dà segni di sè. Ma appena insorge la diverticolite e, per diffusione in contiguità la duodenite e la papillite (e sono queste che danno i primi sintomi vaghi) il processo flogistico « brûle les étapes » e arriva alle vie biliari, producendo l'angiocolecistite. Allora la sintomatologia diviene epatica e soverchia quella diverticolare sempre vaga e imprecisa e sorge la sindrome che noi chiamammo *diverticolite duodenale a tipo angiocolecistitico*.

Sonvi dunque tre sindromi da diverticoli duodenali: la sindrome ulcerosa diverticolare, che è la più facile ad interpretare e la più logica, la sindrome di angiocolecistite diverticolare e la sindrome di pancreatite diverticolare. Tutte e tre hanno sufficiente individualità e fissità da meritare di essere distinte. Si noti che non sono questi i sottotipi creati dai francesi in base al predominio di un sintomo: ma sono complessi sintomatologici *costanti*, cui rispondono, specie per le ultime due forme, costanti alterazioni anatomiche definite di organi cointeressati con precise lesioni.

Vi sono naturalmente dal punto di vista clinico altri modi di manifestarsi dei diverticoli duodenali, con quadri che si compongono solo di sintomi frusti o imprecisi, che non sono individualizzabili, che si abbozzano appena, degradando fino alla latenza ed infine quadri alterati dalla sintomatologia di complicazioni sopravvenute in diverticoli anche ignorati.

Naturalmente essi costituiscono le variabili manifestazioni che la sintomatologia di ogni malattia può presentare.

A completamento di questo lavoro, aggiungerò poche notizie sui *criteri prognostici* e sui moderni *risultati terapeutici* della cura dei diverticoli duodenali.

Dicevo al principio, che la prognosi dei diverticoli duodenali comporta una grave responsabilità per il medico.

Io credo che dal punto di vista prognostico, i diverticoli debbano essere divisi in due categorie.

Nella prima vanno i diverticoli che sono totalmente latenti, e costituiscono una sorpresa dell'esame radiologico. Questi sono i diverticoli per malformazione congenita, e comportano una prognosi buona, almeno per il momento, in quanto che, se non si complicheranno con infiammazione, strozzamento, ulcerazione, perforazione, ecc. — complicanze che nel singolo caso nulla conduce ad ammettere come probabili e tanto meno obbligatorie — rimarranno innocui e latenti, e non saranno motivo nè di sofferenze, nè di rischi terapeutici, quali sono quelli costituiti dagli interventi chirurgici.

Che i diverticoli per loro stessi non siano preoccupanti ce lo dimostra la statistica di Davis (1913), il quale su 61 individui portatori di diverticoli duodenali trovò al tavolo anatomico come causa di morte: cause sconosciute 33 volte, vecchiaia 17, cardiopatie 4, nefrite cronica 1, tubercolosi polmonare 1, neoplasmi 1, occlusione intestinale 1, frattura del cranio 1, emorragia cerebrale 1, amiloidosi diffusa 1.

Nell'altra categoria vanno i diverticoli, i quali hanno *cominciato* a dar segni di loro, con sofferenze varie.

In questi la prognosi deve essere sempre, io credo, riservata, perchè la flogosi diverticolare difficilmente si esaurisce, ed una volta installatasi, più o meno presto conduce alle già ricordate complicazioni biliari o pancreatiche, o a flemmoni, peritonite, ecc., tutte condizioni gravi non fosse altro per l'intervento chirurgico, che, prima o poi, richiedono.

Nel giudizio prognostico, dopo accertata la presenza di un diverticolo duodenale, non deve troppo pesare l'idea, che purtroppo tende a generalizzarsi, che ogni diverticolo debba essere consegnato nelle mani del chirurgo.

Già a proposito della terapia delle comuni ulceri duodenali sono note le divergenze tra medici e chirurghi, divergenze incolmabili finchè non si addiverrà a ragionare sui fatti obbiettivi, senza preconcetti e senza influssi eccessivi della «forma mentis», che innegabilmente è diversa nel medico e nel chirurgo.

Rispetto alle forme diverticolari del duodeno le posizioni mediche sono ancora più indifese di fronte ai chirurghi di quello che non lo siano per le ulceri, e il medico, una volta che ha messo in evidenza un diverticolo, accede rapidamente all'idea dell'intervento chirurgico.

Io credo che tale modo di pensare non sia giustificato.

Un intervento chirurgico sul duodeno è sempre un'operazione grave, alla quale bisogna ricorrere quando esistano precise indicazioni, che giustifichino di far correre al paziente tutti i rischi relativi; non basta perciò il semplice presupposto, che il diverticolo possa da un momento all'altro essere il punto di partenza di una grave complicazione e che quindi occorra al più presto

asportarlo. Sarebbe come se si volesse togliere ad ogni individuo la propria appendice vermiforme, solo perchè esiste la possibilità di una peritonite appendicolare.

La cura medica, dunque, ha anche in materia di diverticoli duodenali i suoi giusti diritti. Essa sarà di semplice sorveglianza in tutte quelle forme diverticolari assolutamente latenti, le quali furono accidentalmente svelate nel corso di altre ricerche cliniche.

Per i diverticoli, che dànno sintomi lievi, e soprattutto per le forme con lunghi intervalli di quiete e di benessere, si curerà anzitutto il trattamento dietetico. Qualche autore ha consigliato di dare la preferenza all'alimentazione vegetale; io credo che in questa, come in tutte le forme duodenali, i cibi vegetali siano più irritanti che non i carnei. Sono d'accordo con Ohnell che raccomanda un'alimentazione finemente suddivisa, la quale lasci poco residuo.

Non credo affatto alla utilità di mettere i malati in decubito tale da favorire un eventuale vuotamento della saccoccia diverticolare: questo vuotamento passivo, per forza di gravità, quand'anche si raggiungesse la posizione perfettamente capovolta della sacca, non può avere alcun valore: le saccoccie diverticolari generalmente comunicano col lume intestinale per mezzo di un più o meno ristretto collarino, e il vuotamento non può essere affidato altro che ai movimenti peristaltici della parete, quando essa ha muscolatura sufficiente.

Come terapia medicamentosa sono stati raccomandati gli antispasmodici (belladonna e simili); essi possono giovare anche per evitare gli spasmi dello sfintere di Oddi, dei quali ho illustrato le conseguenze per le infezioni ascendenti epatiche e pancreatiche.

Il bario, il caolino, il bismuto, in tanto sono utili in quanto modificano lo stato catarrale della mucosa duodenale, e impediscono lo sviluppo di quelle flogosi diverticolari e duodenitiche, che ho descritto come punto di partenza di ulteriori complicanze. Mi sembra invece problematica l'azione, che queste sostanze potrebbero esercitare nel senso indicato da Greder, di tamponare cioè il diverticolo, riempiendolo, ed impedire così che in esso ristagnino prodotti, capaci di ingenerare la flogosi.

Le somministrazioni ripetute di solfato di sodio e di solfato o cloruro di magnesio sono utili non solo, come si ritiene, per eccitare la mucosa del duodeno e favorire, colla peristalsi, lo svuotamento di esso, ma anche, io ritengo, per drenare, nel senso di Meltzer-Lyon, le vie biliari.

Quando, nonostante le opportune cure mediche, i disturbi obbiettivi e subbiettivi permangano, quando si manifestino complicanze locali o a distanza, acute o croniche, allora bisogna, beninteso tempestivamente, affidare il paziente al chirurgo.

Il numero di diverticoli che a tutt'oggi sono stati operati, è ancora relativamente scarso, ma sufficiente per aver formata una discreta esperienza chirurgica, specie in questi ultimi tempi. Infatti i casi di intervento pubblicati da Greder, nel 1921, erano pochi e per lo più eseguiti d'urgenza, su infermi non bene studiati e diagnosticati, nei quali quindi il chirurgo andava alla cieca; in seguito però sono notevolmente aumentati.

La tecnica operatoria risulta variabile: essa per lo più è stata adattata, seduta stante, dall'operatore al caso particolare. L'estensione, la profondità e la gravità dell'atto chirurgico sono quindi da considerarsi differenti per ciascun malato.

Vi sono stati chirurghi di estrema prudenza come Kellog (riferito da Case) il quale, avendo tolto ad un paziente l'appendice e drenata la colecisti, trovò un diverticolo duodenale (che probabilmente era la causa vera delle sofferenze) e non credè opportuno di toccarlo.

Lewis si limitò, in un caso di diverticolo della 1ª porzione del duodeno, ad invaginarlo nel duodeno stesso con sutura a borsa di tabacco. Ritchie e Worther a questa tecnica aggiunsero la gastroenterostomia posteriore.

Da queste manovre relativamente poco aggressive si passa ai casi di resezione del diverticolo, con produzione di una breccia duodenale più o meno ampia, secondo la base d'impianto della saccoccia diverticolare, e quindi con sutura d'infossamento del moncone, ricostruzione dei piani e peritonealizzazione della ferita, seguendo, in queste varie fasi, tecniche differenti ed accompagnandovi o no una contemporanea gastroenterostomia, (casi di Vullien, Robineau e Gally, Bonneau, Caraven, Forssell e Key).

Ma oltre tutto ciò, bisogna calcolare le impreviste difficoltà che s'incontrano durante l'atto stesso.

Anzitutto può essere molto difficile di ritrovare il diverticolo: se esso è anteriore cade facilmente sotto l'occhio del chirurgo; invece i diverticoli posteriori divengono visibili solo dopo scollamento del duodeno. Grégoire raccomanda di essere pazienti in questa ricerca, senza essere corrivi fino al punto di arrivare a resecare il colon, come ha fatto qualche chirurgo, pur di giungere al duodeno.

Maclean, in un caso, non riuscendo a trovare il diverticolo segnalato, ha aperto il duodeno e ha ricercato la saccoccia dal suo lume; ha trovato un diverticolo intrapancreatico, ha disseccato la saccoccia, la ha riversata nell'intestino, la ha legata e resecata: l'infermo è guarito.

Oltre la intrinseca difficoltà dell'atto operatorio, vi sono alcune condizioni aggravanti: così non di rado il diverticolo si trova al centro di una zona di peritonite adesiva, che rende difficile, se non addirittura impossibile, di liberare il diverticolo stesso dagli organi vicini.

Dall'escissione del diverticolo può residuare una stenosi; quando si ha motivo di temerla, si aggiunge una preventiva gastroenterostomia. Per diverticolo sono state eseguite la colecistogastrostomia e la duodenodigiunostomia (Downes).

Infine alcuni operatori, invece del diverticolo, hanno resecato addirittura la zona di duodeno corrispondente alla saccoccia diverticolare.

Come si vede c'è tutta una gamma di operazioni chirurgiche, le quali variano notevolmente per gravità e per rischio.

E ci sono perfino dei casi nei quali le condizioni anatomiche, che si trovano ad addome aperto, per le difficoltà intrinseche che presentano, mettono chirurghi di indiscutibile valore nell'impossibilità di tentare qualsiasi atto operatorio.

Ma prescindendo dal rischio, c'è un'utilità vera dell'atto operatorio?

L' esame dei risultati clinici pubblicati dimostra innegabilmente che l'asportazione del diverticolo può condurre alla cessazione totale dei disturbi. Quando perciò, al di là della cura medica, concorrano tutte le descriminanti positive, che siamo venuti esponendo per l'intervento chirurgico, questo può essere deciso, con la convinzione che non costituisce solo un tentativo, ma rappresenti una via, la quale, seppure non esente da rischi, è certo oggi perfettamente capace, nei limiti delle probabilità concesse ai vari metodi di cura in nostro possesso, di raggiungere la guarigione.

BIBLIOGRAFIA (1).

1. Akerlund. *Roentgenologiska duodenal observationer.* Hygeia, p. 449, 1909, e Fortschr. a. d. Geb. d. Roentgenstr., Bd. 25, pagg. 540-550, 1918. — 2. Akerlund. *Magendivertikel simulierende Duodenaldivertikel, etc.* Fortschr. a. d. Geb. der Roentgenstr., H. 4-5, 1919. — 3. Akerlund. *Roentg. Studien über den Bulbus duodeni.* I. Marcus, Stockholm, 1921. — 4. Albu. *Beiträge z. Diagnostik d. inn. u. chirurg. Pankreaserkrank.* Samml. zwangloser Abhandl. aus d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., Bd. III, H. 1, 1911. — 5. Anderson. *Abnormalities of the duodenum.* British Journ. of Surg., 1922-23, p. 316. — 6. Andrews. *Duodenal diverticula.* J. A. M. A., 1921, p. 1309-1311. — 7. Assmann. *Die klin. Röntgendiagnostik,* pagg. 553-555. Vogel, Leipzig, 1924. — 8. Baldwin. *Duodenal diverticula in man.* Anat. Rec., vol. V, p. 121, 1911. — 9. Baensch. *Roentgendiagnostik des Duodenaldivertikel.* Forts. Roentgenst., Bd. XXX, H. 3-4, 1923. — 10. Bariéty. *Les diverticules du duodénum.* Gaz. des hôp., n. 11, 1926, — 11. Basch. *Diverticolo duodenale diagnosticato in vita e operato con successo.* American Journ. of Med. Sciences, n. 543, pag. 833, 1917. — 12. Bauer. *Ueber das Duodenaldivertikel.* Wien. Klin. Wochenschrift, vol. XXV, p. 879, 1912. — 13. Beel. *Diverticula of duodenum.* Anat. rec. Philad., 1921, t. XXI. — 14. Beer. *Some pathological and clinical aspects of acquired diverticula of the intestine.* American Journ. of Med. Sciences, vol. CXXVIII, p. 135, 1904. — 15. Bensaude et Vasselle. *Les diverticules du duodénum.* Gaz. des hôp., n. 11, 1926. — 16. Berblinger. *Grosses paariges Duodenaldivertikel.* Münch. med. Woch., pag. 113, 1918. — 17. Boker. *Ein interessanter Fall von zahlreichen Divertikeln der gesamten Darmtractus und der Harnblase.* Diss., Kiel, 1912. — 18. Bonneau. *Les diverticules du duodénum.* Presse médicale, 26 septembre 1923. — 19. Brites. *Les diverticules du tube digestif.* 1 vol. Imprensa da Universidade, Coimbra, 1925. — 20. Buchanam. Transact. Path. Society, London, vol. XII, p. 121, 1861. — 21. Buschi. *Beitrag zur Untersuchung der Duodenaldivertikel.* Virchow's Archiv. für path. Anat., vol. CXXVI, p. 121, 1911. — 22. Caraven. *Diverticule du duodénum.* Presse médicale, pag. 1084, 26 décembre 1923. — 23. Carman. *Diverticula of the intestinal tract.* American Journ. of Roentgenology, vol. III, p. 23, 1916. — 24. Carnot et Péron. *Diverticule de la 4e portion du duodénum.* Bull. Soc. méd. Paris, 31 juillet 1924. — 25. Case. *Diverticula of the intestinal tract.* Am. Journ. of Roentg., vol. III, pag. 23, 1916. — Case. *Observations radiol. sur le duod., etc.* Journal de radiol. et électrol., III, n. 8, 1917. — 27. Case. *Roentgen observations of the duodenum with special reference to lesions beyond the first portion.* Am. Journ. of Roentg., vol. III, p. 14, june 1916. —

(1) Ho cercato di rintracciare tutte le principali pubblicazioni sui diverticoli duodenali, sforzandomi di essere completo soprattutto per quanto riguarda la moderna bibliografia clinico-radiologica. Credo utile per gli studiosi di pubblicare integralmente tutta la bibliografia così radunata.

28. CASE. *Diverticula of small intestine, other than Meckel's Divertic.* J. A. M. A., vol. LXXV, p. 279, novembre 1920. — 29. CHATOU. *Trois observations de diverticules de la première portion du duodénum, constatées sur des pièces de pylorectomie.* Soc. anatom., 20 mai 1922. — 30. CHAOUL u. STIERLING. *Zur Diagn. und Pathol. des Ulcus duodeni.* Münch. med. Woch., n. 48-49, 1917. — 31. CHOMEL. Histoire de l'Académie Royale, Paris, 1710. — 32. CLAIRMONT u. SHINZ. *Zur Diagnose und Chirurgie der Duodenaldivertikel.* Deutsch. Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 159, Hft 1-6, 1920. — 33. COHN. *Ueber multip. Divert. des Dickdarms.* Berl. klin. Woch., pag. 931, 1914. — 34. COLE. Archiv. of Roentgenrays, avril 1912. — 35. COLE et ROBERTS. *Diverticoli del duodeno, loro aspetto clinico e radiologico.* Surgery, gynecology and obstetrics, vol. XXXI, n. 4, 1920. — 36. DAVIS. *Diverticula of duodenum.* Trans. Chicago path. Society, vol. IX, 1913. — 37. DELHERM et MOREL-KAHN. *Etude radiologique et aperçu clinique sur les anomalies de position et de forme du duodénum.* Arch. mal. app. digestif, pagg. 458-481, 1923. — 38. DIVIS. *Pseudo-diverticule duodénal.* Casopis likaruv Ceo Kych, Prague, 10 janvier 1925. — 39. DOWNES. *Duodenal diverticulum.* Ann. of Surgery, pp. 43-45, 1922. — 40. DUVAL P., CHARLES ROUX J. et BÉCLÈRE H. *Etudes médico-radio-chirurgicales sur le duodénum.* Masson, 1924. — 41. EDEL. *Ueber erworb. Darmdivertikel.* Virchow's Arch., Bd. 138, pag. 347. — 42. ELZE. *Embryonale Divertikel.* Diss., Freiburg, 1909. — 43. EICHHORN. *Zur Genese der erworbenen Darmdivertikel.* Inaug. Diss., Zurick, 1897. — 44. ENRIQUEZ et GASTON DURAND. *Eléments de diagnostic entre l'ulcère de l'estomac et l'ulcère du duodénum.* XVI[e] Congrès de Médecine, 1922. — 45. FALCONER. *A case of congenital diverticulum of the stomach and duodenum in a physiological stomach.* The Lancet, London, vol. I, p. 1296, 1907. — 46. FEISSLY. *Diverticule de l'angle inférieur du duodènum diagnostiqué par la radiographie.* Journ. de Radiologie et d'Electrologie, VI, 1921.. — 47. FEISSLY. *Un cas de diverticule duodénal.* Soc. de gastro-entérol., Paris, 12 mai 1924. — 48. FEISSLY. *Un cas de diverticule duodénal (3[e] portion).* Soc. de gastro-entérol., Paris, 12 janvier 1925. — 49. FISCHER. *Acquired diverticula of the bowel.* Journal Exper. Med., vol. V, p. 33, 1900. — 50. FISCHER. *False div. of the intestine.* Centralbl. f. allg. Pathol. etc., Bd. 14, 1903. — 51. FORSSELL u. KEY. *Ein Divertikel d. Pars descendens duodeni mittels Roentgenuntersuchung diagnostiziert und operativ entfernt.* Nord Med. Arch., n. 2, 1915, e Fortsch. a. d. Geb. d. Roentgenst., Bd. 24, pag. 48, 1915. — 52. FRANÇOIS. *Les diverticules para-ulcéreux du duodénum avec relation d'un cas personnel.* Le Scalpel, 20 décembre 1924. — 53. FREUD. *Roentgendiagnostik d. Erkr. d. Duod.* Jahresk. f. ärt. Fortb., VIII, 1917. — 54. GANDY. *Diverticul duod. congén.* Bull. de la Société anatomique, Paris, vol. CXXIV, p. 691, 1900. — 55. GARNIER. *Les diverticules des 3[e] et 4[e] portions du duodénum.* Thèse de Paris, Jouve, 1925. — 56. GEORGI. *Ueber das erworbene Darmdivertikel und seine praktische Bedeutung.* Deutsche Zeitsch. f. Chirurg., vol. CXVII, p. 321-329, 1902. — 57. GOOD. *Kasuist. Beiträge z. Kenn. d. Divertikelbildungen.* Inaug. Diss., Zürich, 1894. — 58. GRANT. *Diverticula duodénal.* J. Anat., LXII, p. 357-359, London, 1922-23. — 59. GRASER. *Das falsche Duodenaldiv.* Langebecks Arch., Bd. 59, pag. 638, 1899, e Centralbl. f. allgm. Pathol., etc., p. 829, 1899. — 60. GREDER. *Etude sur les diverticules du duodénum, principalement au point de vue de leurs manifestations cliniques et de leur diagnostic radioscopique.* Thèse de Paris, 1921. — 61. GRÉGOIRE. *Le diverticule du duodénum, anatomie pathologique et traitement.* Journées médicales Tunisiennes, 2-5 avril 1926, e Paris médical, 43, pag. 317, 23 ott. 1926. — 62. GROOVER and CHRISTIE. *Analysis of 1300 cases referred for gastrointestinal Study, etc.* Am. Journal of Roentg., pag. 571, n. 6, 1919. — 63. GUÉNAUX et VASSELLE. *Etude radiologique du bulbe duodénal à l'état normal et pathologique.* Paris médical, 7 avril 1923. — 64. GUTIERREZ. *Diverticulos duodenales (tres casos).*

Semaña Medica, pag. 309, 23 février 1922. — 65. HANAU. Archiv. für path. Anat. Berlin, vol. CXIV, p. 172, 1896. — 66. HANSEMANN. *Die Entstehung falscher Darmdivertikel.* Virchow's Arch. f. path. Anat., vol. CXLIV, p. 400, 1846. — 67. HART. *Ulcus u. Divertikel des Duod.* Berlin klin. Woch., n. 52, 1917. — 68. HART. *Erhebungen u. Betracht. über das Geschwür des Zwölffingerdarms.* Mitteil. a. d. Grenzg. d. Med. u. Chir., Bd. 31, pag. 291, 1919. — 69. HARTUNG. *Diverticula of the duodenum.* Radiology, pag. 308, 1925. — 70. HEYMANN. *Ulcus u. Divertikel des Duod.* Berl. kl. Woch., n. 43, 1917. — 71. HAVLICEK. *Gallenblasenzwölffingerdarmfistel im Roentg.* Fortsch. a. d. Geb. d. Roentgenstr., XXIII, pag. 944, 1925. —72. HERRNHEISER. Fortschr. auf d. Geb. d. Roentgstr., vol. 28. — 73. HODENPYL. *Two cases of multiple spurious diverticula of intestine.* Proc. New-York path. Society, p. 182, 1899-1900. — 74. HOLZWEISSIG. *Ein beitrag zur Kenntnis der duodenal Divertikel.* Mitteil. aus d. Grenzgeb. der Med. und Chirurg., n. 4, pag. 527-553, 1922. — 75. HUDDY. *Duodenal diverticula.* The Lancet, pag. 327, 18 agosto 1923. — 76. JACH. *Ueber Duodenaldivertikel.* Inaug. Diss., Kiel, 1899. — 77. JANES. *Duodenal Diverticula.* J. A. M. A., 3 giugno 1922. — 78. KAMPMEIER. *Duodenae diverticulum with report of a case associated, etc.* American Journ. of med. Sciences, CLXXII, 655, oct. 1926. — 79. KEITH. *Diverticoli congeniti del duodeno.* British medical Journal, London, vol. I, p. 376, 1910. — 80. KELLER. *Quatre cas de diverticules du duodénum.* Bull. Soc. Radiologie, p. 180, juillet 1922. — 81. LARDENNOIS. Société de Biologie, 1898. — 82. LATARJET et MURARD. *Divertic. de l'intestin grêle.* Lyon chirurg., pag. 24, 1914. — 83. LECÈNE. *Diverticule du duodénum, excision, guérison.* Bull. de la Société de Chirurgie, 4 novembre 1925. — 84. LEMAITRE. *Diverticules du duodénum; vérifications opér. par Lambret.* Soc. de méd. du Nord, janvier 1926. — 85. LENOIR, GILSON et BARIETY. *Un cas de diverticule du duodénum.* Société de gastro-entérologie, 1 février 1924. — 86. LENOIR et BARIETY. *Les diverticules du duodénum.* La Médecine, juillet 1924. — 87. LEROY. Journal des Sciences médicales de Lille, 1901. — 88. LETULLE. *Diverticules périvatériens.* Bull. Soc. Anat., 1898. — 89. LETULLE. *Malformations duodénales. Diverticules perivatériens.* Presse Médicale, 11 janvier 1899. — 90. LETULLE et NATTAN-LARRIER. *Région vatérienne du duodénum, etc.* Bull. de la Soc. anat. de Paris, vol. 73, 1898. — 91. LEWIS a. THYNG. American Journ. of anatomy, Baltimore, vol. VII, p. 505, 1908. — 92. LEWIS. *A duodenal diverticulum.* J. A. M. A., 19 mars 1921. — 93. LINSMAYER. *Ueber Duodenaldivertikel.* Verhandl. d. deutsch. path. Gesellschaft, vol. XVII, p. 455, 1914. — 94. LIPSCHULTZ. *Duodenal diverticulum.* Amer. Journ. of med. Sc., luglio 1925. — 95. LOTSY. *Duoden. Divertikel.* Forts. a. d. Geb. d. Roentgenst., 10 novembre 1922. — 96. LÜDIN. *Röntgenologische Demonstrationen.* Schweizerische med. Woch., n. 16, pag. 382, 1926. — 97. MACLEAN. *Diverticula of the duodenum.* Surgery, gynecol. and obstetrics, pag. 6, juillet 1923. — 98. MARIE. *Diverticules duodénaux périvatériens.* Bull. de la Soc. anatom., 1899. — 99. MAUCLAIRE et DURIEUX. Societé de biologie, 1898. — 100. MOORE. *Duod. diverticula.* Arch. of Surgery, pag. 513, 1920. — 101. MORGAGNI. *De sedibus et causis morborum, etc.*, 1761. — 102. NOVARO et GALLINDEZ. *Diverticulos del duodeno.* Annales del Instituto modelo de clinica medica, Buenos-Ayres, t. VI, 1921. — 103. OHNELL. *Zur Frage der klinischen Bedeutung der duod. Diverticula.* Arch. f. Verdauungs-Krankh., n. 3 et 4, 1923. — 104. OPHULS. *Beitrage Zur Kenntnis der Divertikelbildungen in Darmkanal.* Diss., Göttingen, 1895. — 105. OPIE. *The relations of cholelithiasis to diseases of the pancreas.* J. A. M. A., 15 oct. 1904. — 106. OPIE. *The causes and varieties of chronic interst. pancreatitis.* Amer. Journ. of med. Sciences, 1912. — 107. PARTURIER. *Quelques remarques sur l'anatomie du duodénum.* Journ. méd. franç., vol. XII, pag. 44, 1923. — 108. PAYR. Archiv f. klin. Chirurg., 1902. —

109. Pérard. *Rapport de Roux-Berger*. Bull. Soc. de chirurgie, pag. 720, 7 nov. 1925. — 110. Penhallow. *Duodenal diverticulum*. J. A. M. A., 12 maggio 1923. — 111. Pollak. *Pseudodivertikes des Darmes u. Mechanismus, etc*. Münch. med. Woch., pag. 2601, 1909. — 112. Polya. *Ueber die Pathogenese der acuten Pankreaserkrank*. Verhandl. der deuts. Geselles. f. Chir., pag. 162, 1910. — 113. Rave. *Ueber Duodenaldivertikel*. Klinische Wochensch., 9 avril 1926. — 114. Reichmann. Berliner klin. Wochenschr., p. 1118, 1916. — 115. Ritchie et Worther. *Duodenal diverticula*, Surgery, gynecology and obstetrics, vol. II, p. 369, 1918. — 116. Robineau et Gally. *Diverticule de la 4e portion du duodénum*. Archiv. mal. app. difestif, p. 103-108, 1922. — 117. Robineau et Gally. *Ét. clinique des divertic. du duodénum*. Arch. mal. app. digestif, pagg. 1005-1034, nov. 1926. — 118. Robson and Cammidge. The pancreas, its surgery and pathologie, London, 1907. — 119. Rolleston et Fenton. Journal of anatomy, London, vol. XXXV, p. 110, 1901. — 120. Rosenbach. *Gallenstauung im Ductus wirsungianus etc*. Münch. med. Woch., n. 7, pag. 185, 1918. — 121. Rosenthal. *Können Duodenaldivertikel eine klinische Bedeutung erlangen?* Medizin. Klin., vol. IV, p. 1421, 1908. — 122. Rosenthal et Bauer. *Ueber das Duodenaldivertikel*. Wien. klin. Wochenschrift, vol. XXV, p. 879, 1912. — 123. Rössle. *Multiple Divert. des Dünndarms*. Münch. med. Woch., pag. 332, 1910. — 124. Roth. *Ueber Divertikelbildung am Duodenum*. Archiv. f. path Anat., Berlin, vol. CVI, p. 197, 1872. — 125. Sabatini. *Sui diverticoli del duodeno*. R. Accad. medica di Roma, 25 giugno 1925. — 126. Schaefer. *Kongenitale Anomalie des Duodenums mit Divertikelbildung*. Forts. a. d. Gel. d. Roentg., t. XXIX, p. 176, 1922. — 127. Schmidt et Ohly. *Dilatazione congenita del duodeno con diverticolo*. Münch. mediz. Wochenschr., p. 1278, n. 25, 1914. — 128. Secher. *Om divertikler i ventrikel oy Duodenum*. Hospitalstidende, vol. LX, p. 582, 1917. — 129. Seippel. *Ueber erworbene Darmdivertikel*. Inaug. Diss., Zurich, 1895. — 130. Siegrist. *Ein Beitrag z. Kasuistik der Duodenaldivertikel*. Korrespondenz-Bl. f. Schweizer Aerzte, n. 2, p. 47, 1919. — 131. Silcock. Transact. path. Society, London, vol. XXXVI, p. 207, 1885 — 132. Simmonds. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellschaft, vol. XVII, p. 445, 1914. — 133. Spriggs. *Duodenal diverticula*. British Journal of Surgery, p. 18, juillet 1920 — 134. Tandler. Morpholog. Jahrbuch., Leipzig, vol. XXIX, p. 187, 1902. — 135. Telling. *Diverticulitis*. Royal Society of Medecina, janvier 1920. — 136. Teschendorf. Kongress f. inn. Med., pag. 201, 1924. — 137. Teschendorf. *Der gesunde und krankhafte Zwölffingerdarm im Röntgenbilde*. Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderheil., XXIX, pag. 43, 1926. — 138. Thovel. *Erworb. u. angeb. Darm- u. Duodenaldivertikel*. Lubarsch-Ostertag, 5 Jahg., pag. 179-182. — 139. Thyng. American Journ. of Anatomy, vol. VII, p. 489, 1908. — 140. Tyler. *Diverticula of the duodenum*. Nebraska med. Journ., Norfolk., t. VI, pp. 41-46, 1921. — 141. Versmann. *Ueber Divertikel des Duodenums u. deren Zusammenhang mit Gallensteinleiden*. Brun's Beitrage zur klinischen Chirurgie, fasc. 3, p. 735, 748, 1919. — 142. Virchow. Verhandl. d. Berliner medizin. Gesellschaft, p. 116, 1890. — 143. Völker. *Beitrage zur Kenntnis der falschen Darmdivertikel*. Inaug. Diss., Freiburg, 1906. — 144. Watkins. *Patholog. findings in one thousand Roentgen Ray examin. of the digest. tract*. Amer. Journ. of Radiol., n. 7, pag. 234, 1920. — 145. Weichselbaum. *Nebenpancreas in der Magenwand*. Reichert's Archives, 1860. — 146. Weinstein. *Duodenaldivertikel am Lebenden diagnostiziert*. Mediz. Klinik, n. 35, 1920. — 147. Wieber. *Zur Kasuistik der Darmdivertikel*. Diss., Giessen, 1894. — 148. Wilenski. *Duodenal diverticula*. Prog. med. Phil., t. II, p. 107, 1923. — 149. Wilkie. *Duodenal diverticula and duplicature of the duodenal Wall*. Edinburgh medical Journal, vol. XI, p. 219, 1913. — 150. Zehle. *Ueber Duodenojejunaldivertikel*. Fortsch. aus d. Geb. d. Roentgenstr., vol. 28.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. V. Ascoli.

Significato biologico dello zucchero combinato.

Ricerche su cani digiunanti.

Dott. Carmelo Toscano, assistente volontario.

Le numerose ricerche, condotte in questi ultimi anni, allo scopo di penetrare l'intimo meccanismo della ipoglicemia insulinica, hanno dato nuovo impulso allo studio del complesso capitolo del ricambio degli idrati di carbonio.

Tra le varie ipotesi avanzate per spiegare il meccanismo di azione dell'insulina, una ve n'è (sostenuta da Bierry, Rathery e Kourilsky e poi da Condorelli), che attribuisce allo zucchero proteico del sangue una funzione di primo ordine nel metabolismo degli idrati di carbonio.

È noto che da lungo tempo, e dopo le ricerche di Lépine e Barral, si ammette che nel sangue lo zucchero esista sotto due forme: zucchero libero e zucchero combinato. Le ricerche di Lépine e successivamente quelle di Bierry e dei suoi collaboratori, hanno messo infatti in evidenza che, idrolizzando il sangue con gli acidi minerali forti, si libera una frazione di zucchero che è normalmente legata alle proteine. Bierry chiamò questa frazione di zucchero col nome di «zucchero proteico». Condorelli ha messo in evidenza che lo zucchero combinato è legato alle globuline ed ha proposto il nome di glicoglobulina.

Questo A. considera lo zucchero combinato come una fase di passaggio obbligata dello zucchero nella via della glicolisi, ammettendo che l'organismo non possa utilizzare il glucosio che sotto forma di zucchero combinato e che l'insulina, in tanto è capace di influenzare beneficamente il diabete, in quanto restituisce al diabetico il potere, in parte perduto, di trasformare lo zucchero libero in zucchero combinato.

***

Poichè da tempo nella nostra scuola è stata intrapresa una serie di ricerche, allo scopo di chiarire alcuni lati del complesso problema del ricambio intermedio degli idrati di carbonio, che più da vicino hanno riferimento con le alterazioni che si riscontrano nel diabete, mi è sembrato non privo di interesse cominciare col rivedere tutto quanto si riferisce alla frazione proteica dello zucchero del sangue, per tentare di penetrare il suo significato biologico, rispetto alle variazioni dello zucchero libero.

Scopo della presente nota è di riferire alcuni esperimenti da me condotti allo scopo di analizzare le variazioni dello zucchero proteico rispetto allo zucchero libero, sotto lo stimolo dell'insulina e dell'adrenalina.

Le ricerche istituite a tale riguardo da Condorelli, come quelle anteriori di Bierry, Rathery e Kourilsky, non tengono conto che di pochi dati della curva glicemica, per un periodo di tempo di tre ore circa. Ho voluto seguire le variazioni delle due frazioni di zucchero per un lungo periodo di tempo, sottoponendo gli animali successivamente all'azione dell'insulina e dell'adrenalina. I miei esperimenti sono stati eseguiti su cani tenuti lungamente a digiuno, allo scopo di esaurire, per quanto è possibile, le riserve di glicogeno epatico. Ho ritenuto che questa condizione potesse rendere più evidenti le variazioni dello zucchero combinato, in quanto una serie di esperienze di orientamento, precedentemente condotte, mi avevano fatto pensare che delle analogie potessero essere supposte nel comportamento del glicogeno e dello zucchero combinato.

La tecnica adoperata per il dosaggio dello zucchero proteico è quella del Bang, con le modificazioni indicate da Condorelli. Ho preferito però eseguire l'idrolisi a bagnomaria per 15', che al prof. S. Marino, in precedenti ricerche, aveva dato buoni risultati ed ho eseguito il dosaggio su sangue intero, prelevato dall'orecchio dell'animale. Ho eseguito le mie ricerche su 5 cani, tenuti a digiuno per un periodo di un mese circa. Per ragioni di brevità, non riporterò tutte le esperienze fatte. Mi limiterò a riferire ed a discutere i risultati ottenuti in uno degli animali da esperimento, avvertendo che i dati raccolti negli altri cani (e ne riporterò in fine qualche esempio), pur variando nei singoli casi nelle cifre assolute, si possono, per le considerazioni che suggeriscono, ritenere analoghi a quelli che ora riferirò.

Cane Nr. 2. Peso kg. 8,900. Inizia il digiuno il 26 giugno 1926. Il 18 giugno 1926 (16° giorno di digiuno) l'animale pesa kg. 7,000. Si inietta 1/2 mgr. di adrenalina. I dosaggi, eseguiti fino alla 4ª ora, danno i risultati raccolti nella seguente tabella:

TABELLA 1.

	Zucchero totale ‰	Zucchero libero ‰	Zucchero combinato ‰	Variazioni zucchero totale	Variazioni zucchero libero	Variazioni zucchero combinato
Prima	1.53	0.96	0.57	—	—	—
Dopo 1/2 h.	1.60	1.14	0.46	+ 0.07	+ 0.18	— 0.11
» 1 »	1.64	1.39	0.25	+ 0.04	+ 0 25	— 0.21
» 2 »	1.82	1.67	0.15	+ 0.18	+ 0.28	— 0.10
» 3 »	1.75	1.53	0.22	— 0.07	— 0.14	+ 0.07
» 4 »	1.53	1.03	0.50	— 0.22	— 0 50	+ 0.28

Considerando i risultati della tavola, trovo opportuno dividere l'esperimento in due fasi: nella prima, ad un aumento dello zucchero totale e dello zucchero libero coincide una diminuzione dello zucchero combinato; nella seconda diminuiscono lo zucchero totale e lo zucchero libero, mentre aumenta lo zucchero combinato.

In quanto nella prima fase c'è aumento dello zucchero totale, bisogna pensare che dello zucchero di riserva (proveniente dal glicogeno) sia entrato in circolo; ma nel complesso l'aumento dello zucchero totale è solo di 0,29, mentre lo zucchero libero aumenta di 0,71; l'intervento del glicogeno spiega dunque solo in parte l'aumento dello zucchero libero, mentre la corrispondente diminuzione dello zucchero combinato fa pensare che parte di questo si sia trasformato in zucchero libero. Esauritasi l'azione dell'adrenalina, lo zucchero libero diminuisce e contemporaneamente, ma in misura inferiore, diminuisce lo zucchero totale, mentre lo zucchero combinato aumenta.

Se vogliamo spiegarci le variazioni delle due frazioni di zucchero su riportate, in base a quanto afferma Condorelli, si urta contro delle difficoltà di interpretazione, che cercherò di mettere in evidenza. Poichè, sotto lo stimolo dell'adrenalina, il glicogeno epatico, mobilizzandosi, tende ad elevare il tasso dello zucchero libero, dovremmo attenderci un aumento anche dello zucchero combinato. È logico pensare che l'organismo, in queste condizioni, tenda a sbarazzarsi dell'eccesso di zucchero libero circolante trasformandolo in zucchero combinato e fissandolo nei tessuti. Esercita forse l'iperglicemia uno stimolo inibitore sulla trasformazione dello zucchero libero in zucchero combinato? Se così fosse, nella iperglicemia determinata dalla spancreatizzazione, dovrebbe verificarsi una diminuzione dello zucchero combinato, mentre le esperienze di Nitzescu e Popescu-Inosti hanno dimostrato, in contradizione con i risultati ottenuti da Condorelli, che dopo spancreatizzazione il tasso dello zucchero combinato aumenta. D'altra parte, l'esame dei dati della tabella rende poco probabile questa ipotesi. Alla 1ª ora infatti, con un tasso di zucchero libero di 1,39 ‰ lo zucchero combinato tende a diminuire, mentre alla 3ª ora, con un tasso di zucchero libero più elevato (1,53 ‰) lo zucchero combinato tende ad aumentare.

Condorelli, sintetizzando le sue vedute sul meccanismo di azione dell'insulina sulla glicemia, così si esprime: « l'ipoglicemia avviene perchè la rapidità con cui lo zucchero è legato alle globuline e successivamente fissato dai muscoli, è maggiore della rapidità con cui il fegato riversa nel sangue il glucosio proveniente dalla scissione del glicogene ». Se così è, sotto lo stimolo dell'adrenalina deve avvenire il fatto inverso: la rapidità con cui il fegato riversa nel sangue il glucosio proveniente dalla scissione del glicogene è maggiore di quella con cui lo zucchero è legato alle globuline e successivamente fissato dai muscoli. Dunque lo zucchero combinato dovrebbe aumentare, sia pure in proporzioni più modeste che lo zucchero libero o almeno restare quasi invariato; invece lo zucchero combinato diminuisce e fino a valori molto bassi (0,15 ‰), per poi tornare ad elevarsi sino alla norma, quando il tasso dello

zucchero libero è divenuto anch'esso normale. Sembra più logico dunque ammettere che lo zucchero combinato diminuisca in quanto, sotto lo stimolo dell'adrenalina, si trasformi in zucchero libero. Quando l'azione dell'adrenalina si esaurisce, lo zucchero combinato torna ad aumentare o perchè nuovo zucchero combinato è richiamato dai tessuti nel sangue o perchè lo zucchero libero tende a ritrasformarsi in parte in zucchero combinato o per l'una e l'altra ragione insieme.

Questa conclusione porta a considerare lo zucchero combinato come un materiale di riserva simile al glicogeno, di cui l'organismo si serve volta a volta a seconda dei bisogni. L'adrenalina, come porta ad una rapida mobilitazione del glicogeno, così determina una rapida trasformazione dello zucchero combinato in zucchero libero.

In una seconda esperienza, eseguita il 24 giugno 1926 (22° giorno di digiuno, peso dell'animale kg. 6,100) si iniettano 5 D. U. di insulina Wellcome e dopo 4 ore, quando l'animale mostrava già segni di ipoglicemia (apatia, paresi dei posteriori) si inietta mezzo mgr. di adrenalina.

I dati glicemici sono quì sotto riportati:

TABELLA 2.

	Zucchero totale ‰	Zucchero libero ‰	Zucchero combinato ‰	Variazioni zucchero totale	Variazioni zucchero libero	Variazioni zucchero combinato
Prima dell'insulina	1.53	0.82	0.71	—	—	—
Dopo 1/2 h.	1.10	0.53	0.57	— 0.43	— 0.29	— 0.14
» 1 »	1.07	0.39	0.68	— 0.03	— 0.14	+ 0.11
» 2 »	0.75	0.39	0.36	— 0.32	— —	— 0.32
» 3 »	0.85	0.35	0.50	+ 0.10	— 0.04	+ 0.14
» 4 »	0.89	0.32	0 57	+ 0.04	— 0.03	+ 0.07
Iniez. di adrenal.						
Dopo 1/2 h.	0.89	0.35	0.54	— —	+ 0.03	— 0.03
» 1 »	1.57	1.07	0.50	+ 0.68	+ 0.72	— 0.04
» 2 »	1.17	1.0	0.17	— 0.40	— 0.07	— 0.33
» 3 »	1.17	1.03	0.14	— —	+ 0.03	— 0.03
» 4 »	2.03	1.42	0.61	+ 0.86	+ 0.39	+ 0.47

Analizzando i dati su riferiti, si nota che sotto l'influenza dell'insulina, nella prima mezz'ora diminuiscono ambedue le frazioni di zucchero. In molte fra le curve glicemiche che ho avuto occasione di eseguire in animali e sul-

l'uomo sottoposti all'azione dell'insulina, ho potuto constatare questa diminuzione dello zucchero combinato in coincidenza con la prima diminuzione dello zucchero libero, cosicchè il valore dello zucchero totale si abbassa notevolmente. Nel nostro caso il valore dello zucchero totale si abbassa di gr. 0,43 ‰, e tale diminuzione è dovuta per gr. 0,29 allo zucchero libero e per gr. 0,14 allo zucchero combinato. Qual'è, in questo caso, la sorte dello zucchero scomparso? Hanno i tessuti nel cane tenuto a digiuno maggiore avidità per lo zucchero combinato sicchè esso, appena formatosi, si fissa rapidamente nei tessuti, trascinando anche una parte dello zucchero combinato già esistente nel sangue? Non sembra che tale interpretazione sia verosimile, perchè il tasso dello zucchero combinato prima della iniezione di insulina era di 0,71, con un tasso di zucchero totale, di 1,53; la percentuale dello zucchero combinato era già dunque elevata all'inizio dell'esperimento e questo non si accorda con la supposta avidità dei tessuti per tale frazione di zucchero.

Si potrebbe ancora, però, pensare che l'insulina acceleri il passaggio dello zucchero combinato dal sangue ai tessuti forse stimolando l'utilizzazione dello zucchero combinato da parte dei tessuti stessi. Ma, se si dà uno sguardo alla curva, si constata che un'ora dopo l'iniezione dell'insulina, mentre lo zucchero libero continua a diminuire in misura sensibile, lo zucchero combinato aumenta. A questo punto, dunque, mentre, secondo l'interpretazione di Condorelli, la velocità di trasformazione dello zucchero libero in zucchero combinato sarebbe superiore alla velocità con cui il fegato riversa nel sangue il glucosio proveniente dal suo glicogeno (diminuzione dello zucchero libero), la velocità di fissazione dello zucchero combinato nei tessuti sarebbe diminuita. Ma l'azione dell'insulina è ancora spiccata ed allora mal si comprende perchè la supposta sua azione fissatrice dello zucchero combinato nei tessuti siasi esaurita.

Se invece si ammette che lo zucchero combinato, anzichè una fase dello zucchero sulla via della glicolisi, non rappresenti che un materiale di riserva, di cui l'organismo si giova per mantenere l'equilibrio nei suoi scambi nutritivi, la diminuzione dello zucchero combinato in primo tempo si può agevolmente spiegare, ammettendo che, sotto lo stimolo della ipoglicemia, lo zucchero combinato si trasformi in zucchero libero per compensarne la diminuzione e dello zucchero libero subisca la sorte.

Ma in un secondo periodo, dopo un'ora dalla iniezione di insulina, si trova diminuzione ancora dello zucchero libero ed aumento dello zucchero combinato. È questa la prova incontrovertibile dell'avvenuta trasformazione dello zucchero libero in zucchero combinato? A me pare di no. Lo zucchero combinato ha un suo valore medio nel sangue, valore che l'organismo tende a mantenere costante; se lo zucchero combinato è stimolato a trasformarsi in zucchero libero per ricostituire il normale tasso di questo, deve prodursi un vuoto di zucchero combinato nel sangue, che i tessuti tenderanno a colmare immettendo zucchero combinato in circolo. Considerando infatti il nostro caso, è da notare che lo zucchero combinato, dopo l'aumento della prima ora, non

supera il tasso iniziale. Ma anche quando esso aumenta fino a superare di molto il tasso normale, ciò si può spiegare pensando che sotto lo stimolo energico della ipoglicemia insulinica i tessuti cedano al sangue un eccesso di zucchero combinato. Nell'animale da lungo tempo a digiuno lo zucchero proteicc viene rapidamente trasformato in zucchero libero, data la scarsezza di glicogeno disponibile, ed il tasso dello zucchero proteico non si eleva quasi mai oltre la norma, mentre l'animale normale, avendo a disposizione larghe riserve di glicogeno, tende ad economizzare lo zucchero combinato richiamato dalle riserve dei tessuti.

Continuando ad esaminare i dati della tabella, si nota che dopo due ore il tasso dello zucchero libero è invariato, mentre lo zucchero combinato diminuisce fortemente. Poichè il tasso glicemico si mantiene basso (0,39 ‰) non si può pensare che l'azione dell'insulina sia cessata; si è al più soltanto indebolita. A questo punto dunque l'insulina trasformerebbe in zucchero combinato una quantità di zucchero libero equivalente a quella del glicogeno che si trasforma in zucchero libero, cosicchè il tasso di questo resta invariato. Come spiegare allora la diminuzione dello zucchero combinato? E bisogna notare che la diminuzione è tale da abbassarne il tasso a circa metà del normale, mentre il cane durante tale periodo, non è stato sottoposto ad alcuno stimolo glicolitico. Anche in questo caso, ammettendo che l'insulina, oltre che sullo zucchero libero, eserciti uno stimolo sulla fissazione dello zucchero combinato nei tessuti, non si spiega la diminuzione di questo. Se infatti l'azione dell'insulina risulta indebolita rispetto allo zucchero libero, che non diminuisce ulteriormente, tale azione dovrà esercitarsi più debolmente anche sullo zucchero combinato, il quale dovrebbe restare invariato. La sua diminuzione sta a testimoniare, a mio modo di vedere, la continua trasformazione dello zucchero combinato in zucchero libero, trasformazione che tenta di opporsi all'azione ipoglicemizzante dell'insulina. Quando il tasso dello zucchero combinato nel sangue tende ad abbassarsi oltre certi limiti (vedere comportamento dello zucchero combinato dopo iniezione di adrenalina) i tessunti ne cedono al sangue. Difatti, alla terza ed alla quarta ora, lo zucchero combinato aumenta, senza che tale aumento sia giustificato da una corrispondente diminuzione dello zucchero libero, che resta quasi invariato.

Iniettata l'adrenalina, dopo mezz'ora la situazione è stazionaria: l'insulina fa ancora sentire la sua influenza preminente. Dopo un'ora rapido aumento dello zucchero libero con zucchero combinato invariato. Una diminuzione dello zucchero combinato si nota invece in corrispondenza della 2ª ora, senza contemporaneo aumento dello zucchero libero. Probabilmente a questo punto si fa ancora sentire l'azione dell'insulina. (Come si vedrà in altri protocolli, l'azione dell'insulina nei cani a digiuno si prolunga anche sino alla 8ª ora ed oltre, e ciò malgrado contemporaneamente agisca l'adrenalina). Possiamo allora interpretare nel modo seguente i dati raccolti. L'adrenalina, provocando la scissione del glicogeno epatico e trasformando in parte lo zucchero combinato in zucchero libero riesce in un primo momento ad elevare rapida-

mente il tasso glicemico; ma a tale aumento si oppone, entro certi limiti, l'insulina che ancora fa sentire la sua azione ipoglicemizzante; il valore dello zucchero libero resta quindi, dopo il primo aumento, invariato fino alla 3ª ora e l'equilibrio è mantenuto in gran parte dalla trasformazione dello zucchero combinato; lo zucchero combinato quindi diminuisce fortemente fino a raggiungere valori molto bassi (0,14 ‰), finchè l'intervento delle riserve dei tessuti riporta il suo valore al tasso normale (aumento alla 4ª ora) mentre, essendosi esaurita l'azione dell'insulina, lo zucchero libero ascende nuovamente e rapidamente sino al valore di 1,42 ‰.

Il 29 giugno 1926 (27° giorno di digiuno, peso Kg. 5,700) si iniettano otto D. U. di insulina Wellcome e dopo 4 ore mezzo mgr. di adrenalina. Il cane durante l'esperimento non ha disturbi.

TABELLA 3.

	Zucchero totale ‰	Zucchero libero ‰	Zucchero combinato ‰	Variazioni zucchero totale	Variazioni zucchero libero	Variazioni zucchero combinato
Prima dell'insulina.	1.46	0.92	0.54	—	—	—
Dopo ½ h.	1.50	0.89	0.61	+ 0.04	— 0.03	+ 0.07
» 1 »	0.75	0.42	0.33	— 0.75	— 0.47	— 0.28
» 2 »	0.75	0.32	0.43	— —	— 0.10	+ 0.10
» 3 »	0.64	0.32	0.32	— 0.11	— —	— 0.11
» 4 »	0.64	0.35	0.29	— —	+ 0.03	— 0.03
Iniez. di adrenal.						
Dopo ½ h.	0.67	0.50	0.17	+ 0.03	+ 0.15	— 0.12
» 1 »	0.60	0.57	0.03	— 0.07	+ 0.07	— 0.14
» 2 »	0.67	—	—	+ 0.07	—	—
» 3 »	0.71	—	—	+ 0.04	—	—
» 4 »	1.10	0.89	0.21	+ 0.39	+ 0.32	+ 0.18

È esattamente la ripetizione dell'esperimento precedente, solo è stata aumentata la dose dell'insulina. Quello che colpisce, considerando la tabella nel suo complesso, è che con la diminuzione dello zucchero libero coincide una progressiva diminuzione dello zucchero combinato, che raggiunge valori minimi (0,03 ‰). La diminuzione dello zucchero combinato è relativamente più netta in corrispondenza della 1ª ora, dopo l'iniezione dell'insulina, e coincide con la diminuzione più netta dello zucchero libero. I valori di questo, con lievi oscillazioni, si mantengono costanti fino alla 4ª ora. Lo zucchero combinato invece, salvo un lieve aumento in corrispondenza della 2ª ora, tende sempre a

diminuire. Iniettata l'adrenalina, lo zucchero libero aumenta, ma non in modo spiccato, probabilmente per l'azione moderatrice (più spiccata) dell'insulina data in dose più elevata. L'aumento sembra farsi tutto a spese dello zucchero combinato, che diminuisce in modo evidentissimo. L'interruzione delle curve impedisce di seguire tutto il decorso ulteriore di esse. Ad ogni modo, il fatto che lo zucchero totale resta quasi inalterato, fa pensare che durante la 2ª e la 3ª ora i valori delle due frazioni di zucchero non subiscano variazioni, essendo in uno stato di equilibrio mantenuto dallo zucchero combinato. Dopo 4 ore dall'iniezione di adrenalina, esaurita l'azione dell'insulina, il tasso dello zucchero libero si eleva verso la norma e quello dello zucchero combinato lo segue, ma con maggior lentezza, probabilmente perchè parte dello zucchero combinato che si libera dai tessuti contribuisce al ristabilimento del tasso normale dello zucchero libero.

Il 1° luglio 1926 (29° giorno di digiuno, peso Kg. 5,200) si inietta 1/2 mgr. di adrenalina.

TABELLA 4.

	Zucchero totale ‰	Zucchero libero ‰	Zucchero combinato ‰	Variazioni zucchero totale	Variazioni zucchero libero	Variazioni zucchero combinato
Prima	1.42	1.0	0.42	—	—	—
Dopo ½ h.	1.42	1.03	0.39	— —	+ 0.03	— 0.03
» 1 »	1.50	1.28	0.22	+ 0.08	+ 0.25	— 0.17
» 2 »	1.71	1.35	0.36	+ 0.21	+ 0.07	+ 0.14
» 3 »	2.14	1.53	0.61	+ 0.43	+ 0 18	+ 0.25
» 4 »	2.14	1·78	0.36	— —	+ 0.25	— 0.25
» 5 »	1.89	1.71	0.18	— 0.25	— 0.07	— 0.18
» 6 »	1.64	1.28	0.36	— 0.25	— 0.43	+ 0.18

Uno sguardo ai dati su riportati fa rilevare che, in coincidenza con gli aumenti relativi massimi dello zucchero libero (1ª e 4ª ora) si ha la diminuzione relativa massima dello zucchero combinato. D'altra parte, lo zucchero combinato anche nel periodo di aumento massimo (3ª ora) non oltrepassa il valore normale. Lo zucchero combinato sembra sostenere quasi tutto il peso dell'aumento dello zucchero libero (dopo un mese di digiuno, con una perdita di peso di circa il 40 %, le riserve di glicogeno devono essere ben scarse); quando il valore assoluto dello zucchero combinato si abbassa di molto le riserve dei tessuti tendono a ricostituirlo.

Il 2 luglio 1926 (30° giorno di digiuno, peso Kg. 5,000) si iniettano contemporaneamente 8 D. U. di insulina e mezzo mgr. di adrenalina. L'animale non ha disturbi.

TABELLA 5.

	Zucchero totale ‰	Zucchero libero ‰	Zucchero combinato ‰	Variazioni zucchero totale	Variazioni zucchero libero	Variazioni zucchero combinato
Prima	1.60	1.0	0.60	—	—	—
Dopo 1/2 h.	1.10	0.92	0.18	— 0.50	— 0.08	— 0.42
» 1 »	0.82	0.57	0.15	— 0.28	— 0.35	— 0.03
» 2 »	0.57	0.57	0.15	— 0.25	— —	— —
» 3 »	0.46	0.35	0.22	— 0.11	— 0.22	+ 0.07
» 4 »	0.46	0.28	0.18	— —	— 0.07	— 0.04
» 5 »	0 53	0.35	0 18	+ 0.07	+ 0.07	— —
» 6 »	1.07	0.35	0.72	+ 0.54	— —	+ 0.54

L'azione dell'insulina domina, ma è più scalare e più duratura. Lo zucchero combinato non solo non aumenta, ma diminuisce notevolmente. Un lieve aumento si ha alla 3ª ora, successivo ad un valore minimo di 0,15; tale aumento non è però efficiente ai fini della ricostituzione del normale tasso dello zucchero combinato, in quanto questo è sollecitato a ricostruire il tasso dello zucchero libero che subisce ancora l'influenza dell'insulina. Alla 6ª ora, quando questa sollecitazione deve essersi esaurita, lo zucchero combinato aumenta rapidamente.

Come ho già avvertito in principio, non ho ritenuto opportuno, per ragioni di brevità e per l'analogia dei risultati ottenuti negli altri animali, di riportarli per esteso. Voglio soltanto, come esempio, riportare qualche curva, fra le tante che ho eseguito negli altri 4 cani.

Cane N. 1. Peso Kgr. 8.500. Inizia il digiuno il 15 giugno 1926. Il 30 giugno 1926 (15° giorno di digiuno) si inietta 1/2 mgr. di adrenalina.

TABELLA 6.

	Zucchero totale ‰	Zucchero libero ‰	Zucchero combinato ‰	Variazione zucchero totale	Variazioni zucchero libero	Variazioni zucchero combinato
Prima dell'adrenal.	1 53	1.03	0.50	—	—	—
Dopo 1/2 h.	1.57	0.96	0.61	+ 0.04	— 0.07	+ 0.11
» 1 »	1.50	1.14	0.36	— 0.07	+ 0.18	— 0 25
» 2 »	1 35	0.92	0.43	— 0.15	— 0.22	+ 0.07
» 3 »	1.46	0.85	0.61	+ 0.11	— 0.07	+ 0.18
» 4 »	1.50	1.25	0.25	+ 0.04	+ 0.40	— 0.36
» 5 »	1.64	1.14	0.50	+ 0.14	— 0.11	+ 0.25
» 6 »	1 57	0.85	0.52	— 0.07	— 0.29	+ 0.02

Come si rileva chiaramente dalla tabella, il comportamento dello zucchero combinato è, in questo caso, perfettamente analogo a quello della tabella 1 e più ancora a quello della tabella 4, in quanto allo aumento dello zucchero libero corrisponde la diminuzione spiccata dello zucchero combinato.

Cane N. 4. Peso Kgr. 9.200. Inizia il digiuno il 4 luglio 1926. Il 25 luglio 1926 (21° giorno di digiuno, peso Kgr. 6.300) si inietta 1/2 mgr. di adrenalina e, dopo 4 ore, 6 D. U. di insulina Wellcome.

TABELLA 7.

	Zucchero totale ‰	Zucchero libero ‰	Zucchero combinato ‰	Variazioni zucchero totale	Variazioni zucchero libero	Variazioni zucchero combinato
Prima dell'adrenal.	1.60	0.96	0.64	—	—	—
Dopo 1/2 h.	1.57	1.14	0.43	— 0.03	+ 0.18	— 0.21
» 1 »	1.75	1.53	0.22	+ 0.18	+ 0.39	— 0.21
» 2 »	1.96	1.57	0.39	+ 0.21	+ 0.04	+ 0.17
» 3 »	1.78	1.35	0.43	+ 0.18	— 0.22	+ 0.05
» 4 »	1.82	1.21	0.61	+ 0.04	— 0.14	+ 0.18
Iniez. di insulina.						
Dopo 1/2 h.	1 57	0.97	0.60	— 0.25	— 0.24	+ 0.01
» 1 »	1 03	0.53	0.50	— 0.54	— 0.44	— 0.10
» 2 »	0.67	0.35	0.32	— 0.36	— 0.18	— 0.18
» 3 »	0 75	0.39	0.36	+ 0.08	+ 0.04	+ 0.04
» 4 »	0.78	0.32	0.46	+ 0.03	— 0.07	+ 0.10

Questa esperienza differisce dalle altre per il fatto che l'adrenalina fu iniettata prima dell'insulina. Non mi fermo a discutere i singoli dati, perchè dovrei ripetere cose già dette. È notevole il comportamento dello zucchero combinato dopo iniezione di insulina. Con la diminuzione dello zucchero libero coincide una diminuzione dello zucchero combinato fino alla 2ª ora, poi lo zucchero combinato aumenta, mentre i valori dello zucchero libero rimangono presso a poco invariati. L'aumento dello zucchero combinato alla 3ª ed alla 4ª ora è in questo caso chiaramente l'espressione di un richiamo dello zucchero combinato dai tessuti nel sangue, e se il tasso di esso, malgrado ciò, resta al di sotto del normale, bisogna riportare questo fatto all'azione dell'insulina che, tendendo ad abbassare ulteriormente il tasso dello zucchero libero, rende necessaria la trasformazione in zucchero libero di una parte dello zucchero combinato immesso in circolo.

Se ora consideriamo nel loro complesso i risultati ottenuti nelle varie esperienze, si può affermare, che sotto l'influenza di stimoli ipoglicemizzanti

ed iperglicemizzanti, alle variazioni dello zucchero libero fanno riscontro delle variazioni dello zucchero combinato con alterno ritmo di aumenti e diminuzioni, che abbiamo nei singoli casi tentato di discutere. Queste variazioni sono l'espressione di un continuo spostamento dello zucchero libero verso una forma quasi di preparazione ai suoi futuri destini o sono l'espressione di un fenomeno inverso, di una trasformazione cioè in zucchero libero dello zucchero combinato che viene, a seconda dei bisogni, ceduto dai tessuti al sangue?

L'analisi accurata delle curve ci permette di stabilire i seguenti dati di fatto:

1) sotto l'azione dell'insulina, in un primo momento si ha generalmente diminuzione di ambedue le frazioni dello zucchero del sangue;

2) l'aumento successivo dello zucchero combinato nei cani tenuti lungamente a digiuno, non supera quasi mai il valore medio del tasso di zucchero combinato normalmente presente nel sangue;

3) ad una fase di aumento dello zucchero combinato segue sempre una fase di diminuzione, anche quando contemporaneamente lo zucchero libero continua a diminuire in modo sensibile, cosicchè si può affermare che la diminuzione dello zucchero libero non è sempre accompagnata da corrispondente aumento dell'altra frazione di zucchero;

4) inversamente quando lo zucchero combinato diminuisce sensibilmente, segue un rapido aumento di esso, senza che questo aumento sia giustificato da una corrispondente diminuzione dello zucchero libero;

5) sotto l'influenza dell'adrenalina, ad un aumento rapido dello zucchero libero corrisponde una diminuzione notevole dello zucchero combinato;

6) tale comportamento costituisce un argomento in favore della ipotesi che l'adrenalina, oltre che sul glicogeno agisca sullo zucchero combinato, trasformandolo in zucchero libero.

L'interpretazione di questi dati di fatto ci porta a ritenere probabile che lo zucchero combinato non rappresenti che materiale di riserva di cui l'organismo si serve, analogamente a quanto avviene per il glicogeno, per sopperire volta a volta ai bisogni degli scambi nutritivi. Lo zucchero combinato presente in circolo, trasformandosi in zucchero libero tende a ristabilire il normale tasso di esso nel sangue, opponendosi all'azione ipoglicemizzante dell'insulina, mentre le riserve di zucchero combinato dei tessuti ne ristabiliscono il tasso normale nel sangue.

Lo zucchero combinato contribuisce con il glicogeno allo stabilirsi della iperglicemia adrenalinica.

BIBLIOGRAFIA.

Lépine. *Le sucre du sang*. Alcan, édit. Paris, 1922.
Lépine et Barral. Compt.-Rend. Ac. des Sciences, 1891.
Bierry et Ranc. Ibid., 1913.
Bierry et Raudoin, Faudard. Ibid., 1912-1913.
Id. Id. Id. Compt.-Rend. Soc. de Biol. Paris, 1918.
Condorelli. Policlinico, Sez. medica, 1924.
Id. Annali di Clinica Terapeutica, 1924.
Id. Policlinico, Sez. medica, 1925.
Bierry, Rathéry et Kourilsky. Compt.-Rend. Soc. de Biol. Paris, 1924-1925.
Nitzescu et Popescu, Inosti. Ibid., 1924.

RIVISTA SINTETICA

ISTITUTO D'IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. SANARELLI

Il Batteriofago di d'Herelle.

(RIVISTA SINTETICA)

Dott. A. ALESSANDRINI, aiuto e libero docente.

Definizione di batteriofagia. — Ubiquità del batteriofago. — Tecnica dell'isolamento del batteriofago. — La batteriofagia nei mezzi liquidi e solidi. — Le colonie negative. — Trasmissibilità in serie del batteriofago. — Il fenomeno della batteriofagia al microscopio e all'ultra-microscopio.

Il fenomeno della batteriofagia o della lisi trasmissibile in serie consiste essenzialmente nella dissoluzione dei corpi batterici sotto l'influenza di un « *principio* » che attraversa i filtri di porcellana e gli ultrafiltri i cui pori lasciano passare delle particelle aventi un diametro superiore a 30 *millicron* (1).

Questo principio litico che d'Herelle per il primo, come è ormai ben noto, ha isolato dalle feci di un paziente, affetto da dissenteria bacillare, è stato dallo scopritore chiamato *Bacteriophagum intestinale* e successivamente, con terminologia più precisa, *Protobios bacteriophagus.*

Il batteriofago è ubiquitario. È presente nel contenuto intestinale dell'uomo e degli animali e sopratutto si riscontra nelle feci dei convalescenti di una malattia batterica, nelle loro urine, nel sangue, nel pus. Non esiste nell'intestino del feto e del neonato, come ha dimostrato Védrenne; ma ivi generalmente fa la sua comparsa fra il quarto e il settimo giorno dalla nascita (Suranyi e Kramar).

Essendo il batteriofago un ospite costante del contenuto intestinale ben si comprende come qualunque materiale che in natura è stato contaminato dalle deiezioni ne può contenere. Così si è constatata la presenza di batteriofago nella terra di giardino, nelle acque dei fiumi, di condotta, spesso nell'acqua di mare in prossimità delle coste.

È raro che il batteriofago si riscontri in un materiale batteriologicamente sterile; generalmente si isola da un mezzo contenente dei batteri. La tecnica per l'isolamento del batteriofago non presenta grandi difficoltà.

Se il materiale è un liquido organico sicuramente sterile, nel senso batteriologico, se ne saggia il potere batteriofagico senza trattamento preventivo.

Se il materiale è un liquido limpido, non sterile, si filtra per candela Berkefeld N o Chamberland L_2, L_3.

Se è un liquido uniformemente torbido (culture batteriche) lo si filtra prima attraverso terra di infusori per chiarificarlo e quindi per candela.

Se è un liquido che contiene in sospensione particelle organiche o si tratta di materiali più o meno solidi (deiezioni, frammenti di tessuti, terreno, ecc.) si emulsiona il materiale in ragione da 2 a 5 grammi per 50 cc. di brodo comune e si pone l'emulsione in termostato a 37° per 12-18 ore: avvenuta la disgregazione del materiale per opera delle fermentazioni batteriche, si filtra prima attraverso terra d'infusori poi per candela.

Il filtrato ottenuto in tutti questi casi può contenere o no batteriofago. Ma come possiamo noi accertarci della sua presenza e studiarne le sue caratteristiche e le sue proprietà?

Supponiamo di avere filtrate delle feci di un paziente affetto da infezione eberthiana. Seminiamo con una minima traccia di bac. tifico, da agar cultura di 8-10 ore, due tubi di brodo ordinario sterile, limpidissimo, per modo che il brodo non presenti quasi veruna

(1) Il *millicron* è uguale ad un milionesimo di millimetro, ossia ad un millesimo di *micron.*

traccia della semina e poniamo i due tubi in termostato a 37° per qualche ora, sino a che si ottenga una cultura leggerissimamente torbida. Aggiungiamo allora ad uno dei due tubi, sterilmente, qualche goccia del filtrato, l'altro tubo restando di controllo, e poniamoli nuovamente in termostato, sorvegliando da questo momento, di due in due ore, l'andamento dell'esperienza.

Dopo due ore comparando il tubo testimone col tubo nel quale è stato aggiunto il filtrato nulla si nota di diverso: l'opacità dei due tubi essendo perfettamente eguale. Dopo 4 ore si constata che il tubo testimone è un po' più torbido dell'altro; alla 6ª ora il tubo testimone è molto più torbido di quel che non lo sia il tubo al quale è stato aggiunto il filtrato; alla 8ª ora questo tubo è quasi limpido; verso la 10ª, 12ª ora è assolutamente chiarificato. Un attento esame ed anche lo scuotimento non permettono di apprezzare, in esso la benchè minima traccia di sviluppo batterico. Si è avuta una vera *lisi*, vale a dire una distruzione totale dei germi, lisi che, iniziatasi quasi bruscamente verso la 4ª-5ª ora, è avvenuta in uno spazio assai breve di tempo.

Il fenomeno della lisi che noi abbiamo or ora descritto in un mezzo liquido è possibile di ottenerlo impiegando dei mezzi solidi, ad esempio, dell'agar; anzi nei mezzi solidi il fenomeno si manifesta in maniera ancor più dimostrativa.

Prendiamo due tubi di brodo e seminiamoli con una traccia di bacillo tifico in modo da aversi un leggero intorbidamento. Aggiungiamo ad uno di essi qualche goccia del filtrato di cui sopra e subito dopo, mediante pipetta Pasteur, seminiamo due serie di tubi di agar ordinario inclinato: la prima serie con la mescolanza batterio + filtrato, la seconda con la cultura normale.

Poniamo le due serie di tubi in termostato a 37° e osserviamo dopo 12-18 ore di incubazione quel che è avvenuto.

I tubi della serie testimone presentano alla superficie una patina uniforme di bacillo tifico; nei tubi d'esperienza al contrario si nota che la patina è come bucherellata a guisa di un pizzo traforato.

Queste *zone chiare*, circolari, di ampiezza molto varia, apparentemente sterili, sono le « *aree chiare* » di d'Herelle, denominate anche *tâches vierges*, oppure *colonie negative* in contrapposto alle comuni colonie batteriche. È importante di ricordare che il numero di queste *aree chiare* è variabilissimo ed in rapporto con l'attività del batteriofago. Ora sono confluenti e toccandosi fra di loro non lasciano sussistere che piccoli frammenti di cultura microbica; talora se ne possono osservare sulla patina soltanto due o tre; talora possono formarsi sulla patina delle aree grandi, talora delle piccole; spesso anzichè aversi delle aree chiare si osservano qua e là sulla superficie dell'agar delle colonie batteriche con i margini frastagliati, come corrosi, cui i tedeschi hanno dato il nome di *flatterkolonien*.

Insomma si possono presentare tutte le modalità nello svolgimento del fenomeno e cioè: dalla superficie dell'agar apparentemente sterile con un batteriofago fortemente attivo, a lisi totalmente compiuta, a poche aree chiare soltanto, sino a patine batteriche con aspetto sfumato, leggermente appannate, se l'attività litica è appena percettibile.

Le *aree chiare* una volta formatesi non evolvono ulteriormente: un soggiorno anche prolungato in termostato non fa aumentare nè il loro numero nè le loro dimensioni: non sono mai ricoperte dalla cultura batterica che le circonda, come se esse fossero divenute improprie allo sviluppo del batterio sensibile all'azione del batteriofago.

Che cosa rappresentano queste aree chiare? Non sono altro che *colonie isolate* di batteriofago, il quale, come ritiene d'Herelle, è formato da corpuscoli viventi, invisibili, cioè da un ultramicrobio. Ciascuno di questi ultramicrobi si sviluppa nel punto ove si è deposto sulla patina, coltiva a spese dei batteri coi quali è venuto a contatto distruggendoli, o meglio lisandoli, ed il resultato di questa lisi è appunto la formazione dell'area-chiara, la quale non è altro che una colonia di ultramicrobi.

Che le *aree chiare* siano effettivamente costituite dal principio batteriofagico si può dimostrare in un modo molto semplice.

Tocchiamo col filo di platino il centro di una di esse e appoggiamolo poi in un punto qualunque di una cultura normale su agar di bacillo tifico. Dopo 24 ore un'area chiara si sarà formata sulla patina nel punto toccato.

Oppure immergiamo il filo di platino nel filtrato che si è mostrato fortemente attivo e

tocchiamo la superficie di un agar cultura di bac. tifico: anche in questo caso si formerà un'area chiara.

Abbiamo detto, e le esperienze lo hanno dimostrato, che il principio batteriofagico manifesta la sua azione provocando la dissoluzione dei batteri. Ma quel che vi è di oltremodo interessante in questa azione dissolvitrice è che a mano a mano che la lisi si effettua il principio batteriofagico aumenta la sua attività.

Si è visto come qualche goccia del filtrato delle feci nel quale è presente il batteriofago aggiunto ad una giovane brodo cultura di bacilli tifici li discioglie. Orbene se prendiamo qualche goccia di questa brodo cultura chiarificata e l'aggiungiamo ad una seconda brodo cultura anche in questo caso si ha la lisi e così di seguito indefinitamente; di più l'attività del batteriofago in questa serie di passaggi anzichè diminuire si esalta notevolmente e si svolge in un tempo assai più breve. Insomma il fenomeno della lisi batteriofagica è *trasmissibile in serie* e deve esser considerato in realtà come un doppio fenomeno: dissoluzione dei corpi batterici per opera del batteriofago, moltiplicazione di esso durante questa dissoluzione.

Un dato molto importante che si deve tener ben presente è che il batteriofago non agisce che su microbi vivi e in piena attività di sviluppo: vano sarebbe cimentare il principio litico su germi coltivati da parecchio tempo o su germi morti.

Lo studio approfondito del fenomeno della lisi trasmissibile in serie ci permette di precisare anche questo dato capitale.

Come abbiamo già detto se noi pratichiamo lo strisciamento su tubi di agar inclinato di una mescolanza di batteriofago + batterio si ha la formazione di aree chiare, la cui presenza ci dà il modo di eseguire con un procedimento molto semplice la numerazione delle colonie batteriofagiche.

La tecnica sostanzialmente è identica a quella adoperata per la numerazione dei microbi ordinari. In una provetta contenente 9 cc. di brodo comune si aggiunge 1 cc. di principio litico: di questa prima diluizione se ne prende 1 cc. e si aggiunge a 9 cc. di brodo di una seconda provetta e così di seguito per una serie di una diecina o ventina di provette. In tutte le provette si semina una ansata normale del ceppo batterico sensibile e subito dopo si preleva da ogni provetta una ansata che si distende su agar inclinato. Tutte le provette sono quindi messe in termostato a 37° e dopo 12-18 ore si fa la lettura.

Supponiamo di trovare ancora aree chiare nel tubo ove il principio litico è stato diluito $1/10^6$ di cc. e che dette aree siano in numero di 20. Basterà allora moltiplicare $20 \times 10 \times 1.000.000$ per avere il numero di ultramicrobi presenti in 1 cc., che nel caso in parola è di 200 milioni.

Ciò premesso se noi partiamo da un lisato batteriofagico antitifico il cui potere litico è calcolato su di una emulsione campione contenente, p. es., 250 milioni di bacilli tifici per cc. e a due provette contenenti ciascuna 9 cc. di brodo ordinario aggiungiamo in una 1 cc. di principio litico + batterio e nell'altra *solo* principio litico ed eseguiamo, prima e dopo incubazione in termostato, col metodo or ora descritto, la numerazione degli ultramicrobi, risulta che nel primo caso *il numero delle aree chiare è andato aumentando col procedere della lisi,* nel secondo caso *il numero delle aree chiare è rimasto invariato.* In altre parole nel primo tubo gli elementi batteriofagi sono aumentati grandemente di numero avendo avuta la possibilità di moltiplicarsi a spese dei germi che sono stati aggiunti al brodo; nel secondo tubo gli ultramicrobi non hanno subìto variazioni di sorta perchè non si sono potuti moltiplicare in assenza di germi che costituiscono il loro *pabulum.*

Si potrebbe fare una obbiezione nel caso del primo tubo e cioè che noi abbiamo aggiunto al brodo + principio litico delle proteine batteriche. Ma questa obbiezione cade di fronte al dato sperimentale il quale prova luminosamente che se noi aggiungiamo al brodo + principio litico dei bacilli morti anzichè vivi e pratichiamo la numerazione delle aree chiare, si ottiene lo stesso risultato che abbiamo avuto per il tubo di brodo + principio litico soltanto nel quale le aree chiare sono rimaste invariate di numero.

L'osservazione macroscopica ci ha permesso di porre in evidenza e di precisare molti dati veramente preziosi per la esatta comprensione della lisi trasmissibile in serie; ma certe particolarità inerenti all'intimo meccanismo del fenomeno stesso non possono esser messe in rilievo che colla indagine microscopica e ultramicroscopica. Prelevando a più riprese una

goccia di una emulsione batterica, p. es. di bacilli tifici o dissenterici, seminata con batteriofago, a mano a mano che si svolge il fenomeno della lisi, ed allestendo dei preparati microscopici, usando all'uopo una colorazione semplice (tionina fenicata o fuxina diluita), si nota che subito dopo l'aggiunta di batteriofago alla cultura batterica l'esame dei preparati non presenta nulla di caratteristico in quanto i bacilli sono perfettamente normali. Dopo 45-60 minuti molti bacilli si colorano malamente. Al termine della seconda ora il numero di bacilli mal colorabili è andato progressivamente aumentando; si osservano inoltre delle forme curiosamente rigonfiate da 4 a 7 μ, la cui presenza e il cui significato sarà chiarito dall'esame ultramicroscopico, ed un gran numero di frammenti che provengono certamente dalla distruzione dei batteri stessi. Dopo qualche ora, quando la lisi è avvenuta in modo completo, l'esame dei preparati è perfettamente negativo.

All'ultramicroscopio l'aspetto dei microbi è normale prima che si inizi la lisi. Poi nel loro interno appaiono delle fini granulazioni di più in più numerose via via che i bacilli normali si rarefanno. Ben presto i bacilli si rigonfiano e nel loro interno si scorgono dei piccoli corpi sferici, da 15 a 20 per ogni bacillo, che sono messi in libertà col frantumarsi e collo sciogliersi dei batteri stessi. Successivamente si notano dei minutissimi frammenti che molto verosimilmente non sono altro che scorie batteriche. Avvenuta la lisi totale anche l'osservazione ultramicroscopica del liquido è negativa. Secondo D'Herelle quei piccolissimi corpi sferici che si riscontrano nell'interno dei bacilli curiosamente rigonfiati e che sono messi in libertà colla distruzione di questi, non sono altro che i batteriofagi.

L'osservazione microscopica e ultramicroscopica si controllano dunque a vicenda e mostrano come lo sviluppo del batteriofago avvenga per *poussées*, ad intervalli di 30-60 minuti circa.

Dopo quanto siamo venuti esponendo sin qui dobbiamo logicamente ammettere che il primo atto della batteriofagia deve consistere nell'avvicinamento del corpuscolo batteriofago al batterio cui deve seguire la fissazione, che sarà tanto più rapida quanto più grande sarà la virulenza del batteriofago.

Avvenuta la fissazione, il corpuscolo batteriofago penetra nell'interno del corpo batterico e in esso si moltiplica dando luogo a un certo numero di elementi batteriofagi. Il batterio parassitato allora si rigonfia e successivamente si rompe bruscamente liberando nel mezzo ambiente i giovani corpuscoli che sono pronti ad entrare in azione.

Insomma con tutta probabilità, sebbene, come vedremo in seguito, vi siano diversi autori contrari all'ipotesi che si tratti di un essere vivente, il batteriofago è un ultra-virus, *parassita intracellulare*, che messo in presenza di batteri lisabili in via di sviluppo si moltiplica a loro spese, costituendo il corpo batterico l'unico mezzo di cultura per il batteriofago.

Modalità del fenomeno della batteriofagia. — Le culture secondarie e loro caratteristiche. — Le culture miste. — Forme filtranti dei batteri visibili.

Il fenomeno della lisi trasmissibile in serie non decorre sempre così regolarmente come è stato descritto. Spesso accade nei primi isolamenti del batteriofago di riscontrare la mancanza dello schiarimento nelle brodo-culture e l'assenza di aree chiare nei tubi di agar inclinato. Si tratta in questi casi di un batteriofago di virulenza minima incapace o quasi di provocare la lisi. Basterà allora esaltarne la sua attività con filtrazioni successive, facendo seguire ad ogni filtrazione il contatto col batterio; oppure si potrà cimentare il batteriofago con microbi sensibili alla sua azione, in maniera di adattare il principio litico a distruggere quei germi che non si lasciavano lisare. D'Herelle ha potuto in tal modo accostumare un batteriofago attivo verso il bacillo di Shiga a lisare uno stipite di stafilococco. Se il batteriofago è dotato di una attività massima il mezzo liquido nel quale è avvenuta la lisi rimane indefinitamente limpido e gli strisci su agar sono in apparenza costantemente sterili: ma assai di frequente il mezzo da limpido che era, dopo un periodo di tempo variabile da qualche ora sino a 15 giorni, si fa torbido nuovamente per la comparsa di *culture secondarie* e poi in parte o del tutto chiarifica di nuovo lasciando sul fondo un deposito. Queste culture secondarie sono una delle grandi difficoltà per la preparazione del batteriofago, perchè talvolta mascherano completamente il fenomeno della lisi e per evitarle bisogna impiegare una tecnica rigorosa e sorvegliare molto accuratamente le esperienze. È stato notato che

certi sali, come l'azotato e l'acetato di piombo, l'azotato e il solfato d'argento (1/10 di mgr. per 10 cc. di emulsione), favoriscono la comparsa delle culture secondarie, le quali poi si hanno costantemente quando lo stipite di batteriofago ha una attività media.

La presenza delle culture secondarie in un lisato batteriofagico si spiega facilmente quando si ammetta che esse sono il resultato dello sviluppo di qualche germe che non ha subìto o che molto più probabilmente ha resistito all'azione del principio litico e che ha dato origine a dei discendenti anch'essi resistenti.

L'aspetto macroscopico di queste culture nei mezzi liquidi è particolarissimo. Anzichè aversi un intorbidamento omogeneo si nota che il liquido è quasi limpido o limpido del tutto e sul fondo, come abbiamo accennato, presenta un deposito compatto, tenace, che collo scuotimento si solleva senza dissociarsi.

Su mezzi solidi si ha la formazione generalmente di colonie di aspetto vitreo, mucose, molto più piccole delle colonie normali.

Ma oltremodo interessante è l'esame microscopico dei microbi resistenti alla lisi. Nei preparati, previa colorazione con tionina fenica o anche semplicemente con fuxina diluita, il bac. di Shiga o il bac. tifico o il colibacillo non hanno più la tipica forma bacillare, ma si presentano sotto l'aspetto di cocchi di dimensioni varie da 1 a 4 μ di diametro, assai irregolari, riuniti ora a diplococchi ora a tetradi. Si nota anche che i microbi sono circondati da una capsula mucosa alla quale è molto probabile che essi devono la loro « *immunità* », perchè essa impedisce il contatto del batteriofago, contatto necessario affinchè si operi la lisi.

Anche le proprietà biochimiche di questi batteri lisoresistenti sono diverse da quelle dei batteri normali, come aveva di già notato D'Herelle per il primo e come è poi stato confermato da Maisin, Hauduroy, Feijgin, Bachmann e de la Barrera. La loro vitalità è di molto superiore a quella dei microbi normali; la resistenza agli agenti fisici è aumentata; il potere di agglutinabilità è spesso diminuito, talvolta nullo; la virulenza è esaltata.

La proprietà della lisoresistenza non è però duratura, perchè questi batteri, purificandoli dal batteriofago con successivi trapianti, dopo un certo tempo la perdono e riprendono un po' per volta la loro tipica forma bacillare ritornando sensibili all'azione del batteriofago.

Le culture secondarie sono dunque il resultato di un fenomeno di selezione non già dei batteri dotati naturalmente di resistenza, ma di certi batteri che posseggono una attitudine all'acquisto di una temporanea resistenza. D'Herelle ha osservato che in una data emulsione microbica il numero dei batteri atti ad acquistare questa resistenza è tanto più grande quanto minore è la virulenza del batteriofago; di più la resistenza acquisita da un batterio non si manifesta soltanto di fronte allo stipite di batteriofago a contatto del quale il batterio è divenuto lisoresistente, ma anche di fronte ad altri batteriofagi.

Seminando una cultura secondaria in brodo, si ha una *cultura mista*, con coesistenza di batteri resistenti e di batteriofago. Queste culture miste possono essere definitive quando la resistenza del batterio e la virulenza del batteriofago si fanno equilibrio; ma se per una circostanza qualunque l'equilibrio si rompe allora l'uno o l'altro dei due antagonisti viene eliminato in questa lotta.

L'ubiquitarietà del batteriofago in natura e la frequenza delle culture miste riscontrata negli organismi animali, fa logicamente pensare alla esistenza di culture miste fra i ceppi batterici conservati nei laboratorî; evenienza del resto molto rara come risulta dalle minuziose ricerche di Flu il quale su 53 ceppi batterici studiati ne ha trovati 51 ultrapuri e 2 soltanto che contenevano batteriofago.

Allo studio delle culture secondarie si ricollega un fenomeno estremamente interessante che non possiamo passare sotto silenzio, quello cioè delle *forme filtranti dei batteri visibili.*

È stato notato da alcuni sperimentatori (D'Herelle, Izar, Tomaselli, Hauduroy) che se si aggiunge ad una emulsione batterica del batteriofago e poi, avvenuta la lisi totale, cioè lo schiarimento completo del liquido, si procede alla filtrazione del lisato per candela Chamberland L_2 o L_3, prendendo tutte le precauzioni necessarie perchè questa filtrazione sia fatta nelle migliori condizioni possibili, e il filtrato limpidissimo è lasciato a temperatura ambiente, con una certa frequenza si constata che esso dopo 4-6 giorni si intorbida.

Non si tratta però di un intorbidamento ad onde leggere, come si è soliti di vedere nelle giovani culture in via di sviluppo, ma è una specie di massa mucosa simile a quella che si ottiene mettendo del bianco d'uovo nell'acqua. L'intorbidamento a poco per volta

aumenta e, se facciamo un prelevamento, l'esame microscopico e culturale ci dimostra che ci troviamo in presenza del microbio che in un primo tempo era stato lisato dal batteriofago.

Secondo l'Hauduroy, che ha studiato a fondo il fenomeno, l'ipotesi più probabile è che la lisi dei batteri in certi casi e in certe condizioni si opera in modo incompleto, riducendosi ciascuno di essi in frammenti, che il D'Herelle chiama *protobatteri*, simili a quelli osservati all'ultramicroscopio, così piccoli da poter attraversare le candele da filtro anche le meno porose. I protobatteri nel filtrato ricostituirebbero a poco a poco per un processo sconosciuto il batterio delle dimensioni normali, il quale essendo lisoresistente, pur trovandosi in presenza del batteriofago, si moltiplicherebbe nel mezzo liquido per una specie di immunità temporaneamente acquisita.

Comunque si voglia interpretare l'intima essenza del fenomeno è ben certo che il batteriofago ha sui batteri una tale azione che essi si modificano a tal punto da attraversare i filtri, per modo da avere delle forme batteriche infravisibili resistenti, suscettibili di riprodurre la forma ordinaria visibile.

Tutte queste nuove cognizioni concernenti la morfologia, le proprietà biochimiche, la vitalità e la virulenza dei microbi resistenti, ci aiuteranno forse a spiegare molti fatti che non solo nella microbiologia, ma anche nella epidemiologia e nella patogenesi delle malattie infettive sono ancora una incognita.

Comportamento del batteriofago di fronte agli agenti fisici e chimici. — Azione delle sostanze antisettiche sul batteriofago e suo potere di adattamento.

Sebbene le nostre conoscenze sulle proprietà fisiche e biologiche del batteriofago siano tutt'altro che complete, pur tuttavia sono già stati accumulati un notevole numero di dati e di notizie che sono di grandissimo aiuto per portare luce sul complesso problema dell'intima natura del batteriofago.

Secondo D'Herelle il batteriofago è dotato di una notevole resistenza ai diversi agenti di distruzione, resistenza paragonabile a quella delle spore batteriche, che gli permette di sopravvivere a gran parte delle condizioni sfavorevoli nelle quali può trovarsi esposto in natura. Anche la sua vitalità deve essere grandissima perchè esso conserva inalterato il suo potere litico per moltissimo tempo, anche per degli anni.

L'assenza ovvero la presenza di ossigeno non è senza influenza sul fenomeno della lisi; il fenomeno infatti si produce in maniera particolarmente attiva in aerobiosi e meglio ancora in iperaerobiosi.

Il batteriofago, come abbiamo detto, attraversa le candele di porcellana, anche quelle pochissimo porose, i sacchetti di collodion e le membrane di Hahn: è dotato quindi di una estrema piccolezza che si avvicina, secondo D'Herelle, a quella della micella della globulina del siero. Prausnitz operando con un Flexner-batteriofago, usando membrane di Hahn, è riuscito a stabilire che il diametro del corpuscolo batteriofago è approssimativamente uguale a quello della micella del collargolo, cioè di 20 $\mu\ \mu$; con un procedimento diverso (rifrazione). Von Angerer è pervenuto quasi allo stesso resultato avendo trovato che il diametro deve essere vicino a 30 $\mu\ \mu$.

Il batteriofago ha quindi una massa: infatti sedimenta con la centrifugazione prolungata, purchè si usino apparecchi a grandissimo numero di giri (d'Herelle), o naturalmente col tempo (Alessandrini).

Il batteriofago è flocculato dagli acidi (Da Costa Cruz); è adsorbito in mezzo acido dal caolino e dalla terra d'infusori, mentre ciò non avviene in mezzo alcalino (Gildemeister e Herzberg, Prausnitz e Firle).

Il batteriofago è rapidamente distrutto sotto l'azione dei raggi ultra-violetti (Appelmans); mentre sotto l'azione del radio, come ha constatato Brutsaert, non perde affatto la sua attività litica.

Molto studiato è il comportamento del batteriofago al calore e i numerosi resultati ottenuti possono essere riassunti nella seguente guisa: 1) la temperatura alla quale il batteriofago cessa di manifestare la sua attività è variabile per ciascuno stipite; 2) la temperatura di cessazione dell'attività di uno stipite di batteriofago è in rapporto con la sua virulenza; 3) la temperatura di cessazione dell'attività di un batteriofago non è in rapporto con la tem-

peratura di morte del microbo lisabile; 4) il batteriofago scaldato, abbandonato a sè stesso, non ricupera mai il suo potere litico; 5) la temperatura mortale per il batteriofago è di 75° C. in mezzo umido, mentre allo stato secco (precipitazione del batteriofago con alcool, decantazione immediata, riscaldamento al forno) si aggira intorno ai 135° C.

In quanto alla resistenza del batteriofago all'azione degli agenti chimici essa è intermedia fra quella delle forme vegetative dei batteri e quella delle spore del *B. subtilis* (D'Herelle) ed è, come per la temperatura, in diretto rapporto colla sua attività.

Il batteriofago è sensibilissimo all'azione degli acidi. L'*optimum* della reazione del mezzo perchè il fenomeno della lisi trasmissibile in serie si compia è dato dai punti di reazione compresi tra Ph = 7 e Ph = 8. Ne viene di conseguenza che variando l'*optimum* della concentrazione in ioni H del mezzo si debbono avere delle modificazioni nel decorso della lisi: difatti Rigobello ha riscontrato che la lisi si effettua ancora da Ph = 7 a Ph = 6,5 come pure da Ph = 8 a Ph = 9, con questa differenza sostanziale, che mentre una relativa bassa concentrazione degli ioni H, ossia una discreta alcalinità del mezzo, non ostacola la lisi, questa è invece fortemente diminuita, sino a scomparire del tutto, quanto è più alta la concentrazione della soluzione in ioni H.

Se ne deduce quindi che il batteriofago può manifestare la sua attività litica solo entro limiti molto ristretti di concentrazione degli ioni H del mezzo (Scheidegger).

Il batteriofago si sviluppa male o non si sviluppa affatto in gelatina o in altri colloidi organici come il siero di sangue, il liquido ascitico, il bianco d'uovo, la gomma adragante, ecc.. Hauduroy ritiene che questa particolarità sia dovuta alla grande viscosità del mezzo; ma, molto più verosimilmente, la causa del fenomeno deve ricercarsi, secondo Alessandrini, nei cambiamenti di reazione del mezzo che questi substrati spontaneamente subiscono, mettendo in evidenza una acidità insospettata e insospettabile, sufficiente per impedire il fenomeno della lisi trasmissibile in serie.

Il batteriofago, come ha dimostrato Alessandrini, in soluzione di NaCl al 0,9 % è distrutto dopo contatto prolungato di 12 giorni in termostato a 37° C. Se però si aggiunge alla soluzione di NaCl piccolissime quantità di carbonato di calcio (0,004 %) se ne corregge in parte l'azione nociva. Nell'acqua distillata e meglio ancora nell'acqua potabile comune, Alessandrini ha riscontrato che l'attività litica del batteriofago rimane invariata.

Queste espierienze sono importanti perchè apportano, sebbene indirettamente, un contributo alla teoria circa la natura vivente del batteriofago il quale, per quanto riguarda l'azione del NaCl, si comporta alla stessa stregua dei batteri.

Per quel che riguarda l'azione degli antisettici sul batteriofago, riuniamo nella seguente tabella le diverse sostanze utilizzate e l'effetto prodotto.

COMPORTAMENTO DEL BATTERIOFAGO DI FRONTE AGLI ANTISETTICI

Sostanze studiate	Concentrazione	Effetti
Bicloruro di mercurio	1 p. 200 in soluzione fisiologica	Il batteriofago resiste per 3 giorni, è distrutto dopo 4 giorni (D'Herelle).
Fluoruro di sodio	1 p. 100	Il batteriofago è distrutto dopo 15 giorni (D'Herelle).
	2,5 p. 100	Il batteriofago resiste per 24 ore almeno (Eliava e Pozerski).
Cianuro di potassio	1 p. 100	Il batteriofago è attenuato fortemente dopo 15 giorni; distrutto dopo 1 mese (D'Herelle).
—	2,5 p. 100	Il batteriofago è considerevolmente attenuato dopo 3 giorni (Prausnitz).
Solfato di rame	1 p. 100	Il batteriofago è distrutto in 4 giorni (D'Herelle).

Sostanze studiate	Concentrazione	Effetti
Solfato di soda anidro	—	Anche in concentrazione elevatissima non ha alcuna azione sul batteriofago (Flu).
Alcool	—	Secondo Kabeshima il batteriofago resiste più mesi all'azione dell'alcool. D'Herelle ha constatato al contrario che in alcool a 90 p. 100 il batteriofago è distrutto in meno di 48 ore, così pure De Poorter e Maisin. Bronfenbrenner e Korb hanno trovato che nell'alcool assoluto il batteriofago è rapidamente distrutto alla temperatura ordinaria, ma che vi resiste da 5-6 giorni 0°.
Etere solforico	—	Il batteriofago è distrutto dopo 48 ore (D'Herelle).
Acetone	—	Il batteriofago è distrutto dopo 15-25 giorni (D'Herelle).
Cloroformio	—	Il batteriofago è attenuato notevolmente dopo 3 giorni e mezzo (D'Herelle).
Acido fenico	10 p. 100	Il batteriofago è distrutto in meno di 24 ore (D'Herelle).
	4 p. 100	Il batteriofago è distrutto in meno di 24 ore (Watanabe).
	1,25 p. 100	Il batteriofago è distrutto in meno di 24 ore (Watanabe).
	1 p. 100	Il batteriofago è distrutto dopo 7 giorni (D'Herelle).
Acido lattico e ossalico	2 p. 100	Il batteriofago è distrutto in meno di 24 ore (De Poorter e Maisin).
Aldeide formica	0,6 p. 100	Il batteriofago è rapidamente distrutto dopo pochi minuti (Prausnitz e Firle).
Antiformina	2 p. 100	Il batteriofago è distrutto dopo pochi minuti (Seiffert).
Essenze	—	Nei mezzi saturati di essenze di timo o di garofani il batteriofago resta intatto dopo 8 giorni (D'Herelle).
Tetralina	—	La resistenza del batteriofago in presenza di questo antisettico è uguale a quella delle spore del bac. carbonchioso (Prausnitz e Firle).
Lysolo	—	Il batteriofago è un po' più resistente delle spore carbonchiose (Prausnitz e Firle).
Glicerina	pura	Il batteriofago è distrutto rapidamente (D'Herelle, Bablet, Proca, Brutsaert).
	50 p. 100	Il batteriofago non è distrutto; può accostumarsi a dosi di più in più elevate di **glicerina (Bablet).**
Sali neutri della chinina	1-3 p. 100	Distruggono rapidamente il batteriofago (Eliava e Pozerski).
Optochina Eucupina Vucina Chinosol	—	Secondo Wolff e Janzen questi derivati della chinina non distruggerebbero il batteriofago, ma inibirebbero la sua attività.
Trypaflavina Vivanol Yatren Verde-malachite	—	Sempre secondo Wolff e Janzen queste sostanze **avrebbero la stessa azione** dei derivati della chinina sul batteriofago, il quale si potrebbe accostumare a delle dosi di più in più forti.

Senza entrare in particolari di dettaglio possiamo dire che l'azione delle sostanze antisettiche sul batteriofago è variabile: ve ne sono alcune che lo distruggono rapidamente, altre che non modificano affatto la sua attività litica. Ma soprattutto su di un dato che scaturisce da questo studio bisogna fissare bene la nostra attenzione ed è che il batteriofago è suscettibile di adattamento, ossia può accostumarsi a delle dosi di antisettico primitivamente tossiche. Così se viene aggiunto direttamente alla glicerina concentrata è ucciso: mentre può accostumarsi a questo mezzo purchè vi si assuefaccia gradualmente: altrettanto dicasi per il chinosol. Orbene noi sappiamo che l'adattamento è una esclusiva proprietà degli esseri viventi.

Ipotesi sulla natura del batteriofago: ipotesi di Kabeshima; ipotesi di Bordet e Ciuca; ipotesi di d'Herelle. — Unicità o pluralità di batteriofagi? — Specie batteriche sensibili al batteriofago.

Il fenomeno di d'Herelle è stato riprodotto e confermato da numerosissimi autori (Kabeshima, Dumas, Debré, Hagueneau, Bordet e Ciuca, Gratia, Bail, Hauduroy, ecc.): solo l'interpretazione del fenomeno varia secondo gli sperimentatori, che si sono affaticati nella ricerca della spiegazione dell'intima natura del batteriofago.

Le ipotesi che tengono il campo si possono ridurre a tre:

1) *Il batteriofago è un principio chimico estraneo al batterio che subisce la lisi.*

2) *Il batteriofago è un principio chimico o vivente proveniente dal batterio che subisce la lisi.*

3) *Il batteriofago è un essere vivente, un ultra-virus, estraneo al batterio che subisce la lisi.*

Esaminiamo partitamente queste tre ipotesi.

I) La prima ipotesi è stata emessa dal Kabeshima. Per questo autore esisterebbe nell'intestino degli animali un *catalizzatore*, proveniente probabilmente dai leucociti, che provocherebbe la dissoluzione dei batteri attivando una prodiastasi normalmente contenuta nei batteri stessi.

L'ipotesi di Kabeshima, apparentemente semplice, ma in realtà molto complessa, non ci sembra ammissibile.

Se è vero che una quantità infinitesimale di una sostanza è sufficiente per agire come catalizzatore, in modo che a reazione finita la si ritrova inalterata fra i prodotti della reazione stessa pronta a rientrare in azione, non è affatto vero che questa sostanza possa subire qualsiasi diluizione senza divenire inattiva. Non conosciamo infatti, sino ad oggi, nessun fermento che possa sopportare diluizioni enormi, come quelle cui può essere sottoposto il batteriofago, conservando intatte le sue proprietà enzimatiche.

Si può obbiettare che il catalizzatore presente nel filtrato del contenuto intestinale si rigenera continuamente per cui una quantità imponderabile del filtrato stesso può essere perfettamente sufficiente allo svolgersi del fenomeno. Questa obbiezione varrebbe se una per quanto piccola quantità del filtrato fosse direttamente aggiunta nella totalità del liquido utilizzato per tutte le diluizioni. Ma la cosa non sta così. Come abbiamo detto accennando alla *trasmissibilità in serie indefinita*, il primo tubo di brodo riceve qualche goccia di filtrato batteriofagico o di catalizzatore secondo Kabeshima; avvenuta la lisi, si preleva qualche goccia di questa prima brodocultura lisata e si introduce in un secondo tubo e così di seguito per una serie indefinita di passaggi. È evidente che dopo qualche passaggio il catalizzatore avrà subìto una diluizione tale da divenire quantitativamente insufficiente per provocare il fenomeno. Ben altrimenti avverrebbe se aggiungessimo qualche goccia di filtrato attivo in un volume qualsiasi di liquido: solo in questo caso il catalizzatore resterebbe in totalità nella massa del liquido.

Ma a prescindere da ciò vi sono dei fatti sperimentali che annullano la teoria di Kabeshima.

D'Herelle ha trovato nell'intestino dei colerosi, e Hauduroy nell'intestino dei tifosi, un principio che provoca la lisi, ma che non trasmette la sua azione in serie. Più è in grande quantità, più la distruzione dei microbi è perfetta; ma al secondo o al terzo passaggio la sua azione litica si arresta totalmente: questo principio si esaurisce insomma rapidamente con

la diluizione e il suo potere batteriolitico può essere comparato a quello della bile di fronte al pneumococco.

Alessandrini ha dimostrato che non è possibile ottenere la lisi microbica trasmissibile partendo da un autolisato, usando a tal uopo un fermento ben noto e di facile maneggio e precisamente il lievito di birra (*Saccharomyces cerevisiae*): l'autolisato non provoca modificazione alcuna nei microbi coi quali viene a contatto, nè tanto meno agisce come stimolo per la produzione di lisina batteriofagica.

2) La seconda ipotesi, la quale concepisce la batteriofagia come un fenomeno di dissoluzione provocato da un principio elaborato dallo stesso batterio, comporta tre soluzioni:

a) *il batteriofago è una autolisina normale;*

a) *il batteriofago è una autolisina anormale;*

c) *il batteriofago è una forma batterica filtrante capace di distruggere il batterio.*

a) L'ipotesi che il batteriofago sia una autolisina normale ha trovato molti sostenitori (Wollstein, Gildemeister, da Costa Cruz, Davinson, Otto, Winkler e Munter, Bachmann e Aquino, Pico, Weinberg e Aznar, Kraus e Marais, Werthemann, Putter e Vallen, Scheidegger, Feijgin, Yasakì, Mihajesti Jonesco, Gjorup, ecc.). Si tratterebbe dunque di un enzima autolitico elaborato *normalmente* dai batteri. A *priori* la concezione di un processo autolitico non è assurda; sappiamo infatti che ogni cellula contiene degli enzimi suscettibili di dissolvere il corpo cellulare. Bisogna però notare che in condizioni normali l'autolisi totale si ottiene raramente; si tratta piuttosto di un processo di disgregazione su di un numero limitato di cellule con dissoluzione parziale del corpo cellulare; la cultura batterica resta torbida e dopo del tempo si ha la formazione di una massa amorfa insolubile costituita da detriti e da un gran numero di batteri morti, ma intatti. Ben altrimenti si svolge il fenomeno della batteriofagia: dopo qualche ora tutti i batteri sono integralmente disciolti, senza che nel liquido culturale si possa mettere in evidenza alcun residuo e il liquido da torbido che era ridiviene limpidissimo. Bisogna notare ancora che non si osserva mai l'autolisi naturale di un batterio giovane: al contrario la batteriofagia si produce tanto più energicamente quanto più giovane è il batterio attaccato, mentre si produce male o non si produce affatto quanto più vecchie sono le culture batteriche.

Del resto gli stessi partigiani dell'autolisi normale riconoscono che la batteriofagia non ha l'andamento di una « autolisi », di più che le sue caratteristiche sono totalmente opposte, ma non spiegano il perchè di questa anomalia.

Il principale argomento messo avanti per appoggiare questa ipotesi è la presenza del principio batteriofagico in certi ceppi batterici. A prescindere dal fatto che tale evenienza è rarissima, si può ammettere e ciò non deve recar meraviglia, che si tratti di una simbiosi tra batterio e batteriofago, ed a conferma di ciò ricordiamo che è possibile di purificare dal batteriofago i ceppi batterici « *lisogeni* », cioè portatori di batteriofago, il che dimostra, appunto come il batteriofago si comporta come una « contaminazione » anormale.

b) L'ipotesi che il batteriofago sia una autolisina anormale è stata emessa e sostenuta principalmente da Bordet e Ciuca. Secondo questi due autori si tratterebbe di una *variazione* (*viciation* com'essi la chiamano) nutritiva, ereditaria e contagiosa che rende i microbi autolisabili. Infatti essi dicono di avere ottenuto un principio batteriofagico attivo filtrando o scaldando l'essudato peritoneale di cavie nel cui peritoneo erano inoculate, in diverse riprese, a qualche giorno d'intervallo, culture di colibacillo. Secondo Bordet e Ciuca i microbi inoculati nel peritoneo subiscono, sotto l'influenza della vaccinazione dell'animale e dell'essudato leucocitario, una modificazione che li rende atti a secernere un fermento autolitico. Però non tutti i microbi vengono lisati: alcuni sopravvivono e danno culture divenute resistenti, le quali segregano esse stesse il fermento litico e trasmettono ereditariamente questo potere a tutte le generazioni successive.

Una prima obbiezione può essere fatta alla esperienza fondamentale di Bordet e Ciuca, e cioè che il principio litico da questi autori ritrovato in un estratto artificialmente ottenuto con iniezioni endoperitoneali di colibacillo, vi è pervenuto dall'intestino dell'animale inoculato, a causa dell'irritazione provocata dalle stesse iniezioni. Una volta arrivato nel peritoneo il batteriofago evidentemente si sviluppa a spese del colibacillo iniettato. Studiando il comportamento del batteriofago nell'individuo sano e nel malato vedremo come esso accorra là ove vi sono germi da distruggere, in qualunque punto si localizzino.

Per evitare questa obbiezione Bordet e Ciuca avevano ricercato prima il batteriofago nel contenuto intestinale delle cavie che dovevano poi inoculare, senza rinvenirlo. Ma dato che il batteriofago può essere scarsissimo e di attività minima nell'intestino normale, è assai probabile che Bordet e Ciuca non l'abbiano potuto mettere in evidenza. Del resto molti autori, e fra questi lo stesso d'Herelle, che hanno voluto ripetere l'esperienza di Bordet e Ciuca, sono pervenuti a resultati perfettamente negativi.

Altro punto debole della ipotesi di Bordet e Ciuca è quello che riguarda le culture divenute resistenti. Bordet e Ciuca ritengono che queste culture segregano esse stesse il fermento litico e trasmettono ereditariamente questo potere a tutte le generazioni che da esse provengono. Ciò non è affatto vero perchè, anche ammesso che il batteriofago sia un prodotto di secrezione dei microbi, i germi divenuti resistenti non sono produttori di batteriofago.

L'eredità del resto non sembra avere alcun giuoco nel meccanismo del fenomeno della lisi, dato che il batteriofago può di primo acchito o per adattamento influenzare dei germi di specie diversa da quelli utilizzati per ottenerlo. Anche Bordet e Ciuca, nonostante affermino la grande specificità del loro batteriofago per lo stipite di colibacillo che l'avrebbe originato e non per altre varietà colibacillari, ammettono tuttavia che esso può produrre la lisi del bac. di Shiga. Ne deriverebbe da ciò, come giustamente fa osservare Puntoni, un curioso paradosso, di una variazione cellulare che sarebbe: 1) ereditaria; 2) contagiosa per gli individui della stessa specie; 3) contagiosa per altre specie batteriche.

Per poter stabilire se realmente la teoria di Bordet e Ciuca sia basata su dati sperimentali ben sicuri e possa quindi essere accettata, Alessandrini ha istituite delle indagini atte a ricercare il batteriofago in liquidi di peritoniti ottenute chimicamente, con essudato privo di comuni microbi e specialmente di colibacillo, venendo a questa interessante e altamente significativa conclusione e cioè che: inoculando liquidi amicrobici nel peritoneo delle cavie si può ottenere un essudato privo di germi ma contenente batteriofago. Questo batteriofago dunque era già preesistente nell'organismo, molto probabilmente nell'intestino, donde ha migrato nel peritoneo a causa della peritonite sviluppatasi per la inoculazione delle sostanze estranee e non si è formato, come pensano Bordet e Ciuca, per una variazione nutritiva e contagiosa che rende i microbi autolisabili.

Accenneremo che diversi autori hanno introdotte delle varianti alla ipotesi di Bordet e Ciuca esse pure non sostenibili davanti alle prove sperimentali e di controllo. Kuttner farebbe derivare la variazione nutritiva del batterio dall'azione di enzimi provenienti dall'intestino o dai tessuti degli animali. Lisbonne e Carrère da un « antagonismo microbico ». Doerr assimila il principio batteriofagico ad una tossina che esercita la sua azione sul metabolismo microbico; questa tossina sarebbe rigenerata dai batteri malati: vi sarebbe un'analogia, dice egli, col fenomeno che si produce nel caso del sarcoma dei polli di Peyton-Rous e cioè di un agente chimico eccitante le cellule alla proliferazione (tumore) ed insieme rigenerantesi per parte delle cellule stesse su cui agisce.

c) L'ipotesi che il batteriofago sia una forma batterica filtrante capace di distruggere il batterio è sostenuta da Bail. Questo autore partendo dal presupposto che le masse di cromatina, durante la moltiplicazione mitotica della cellula non si disciolgono, ma si dividono semplicemente, mentre il plasma vegetativo del nucleo (o involucro) viene disciolto e quindi ricostituito nei nuclei figli, ammette che la causa efficiente della lisi e della successiva ricostruzione del plasma vegetativo (membrana nucleare) risieda nelle masse cromatiche stesse e nelle loro modificazioni. Queste masse cromatiche (o ereditarie) avrebbero dunque la capacità di disciogliere il plasma vegetativo e poi di ricostruirlo. Se per una qualsiasi causa la capacità ricostruttiva va perduta, mentre persiste la capacità litica, la cellula va distrutta e la massa cromatica diviene libera.

Bail suppone che la massa cromatica libera possa ulteriormente esercitare la sua azione litica sopra altre cellule simili in moltiplicazione, distruggendole, mettendosi così in libertà altre masse cromatiche che perdono anch'esse la capacità ricostruttiva conservando solo quella litica. A queste masse cromatiche libere, modificate, Bail dà il nome di *scorie* o *frammenti* (*splitters*); esse attraversano le candele e costituiscono il batteriofago.

Le « *scorie di Bail* » dunque non si moltiplicherebbero effettivamente, ma crescerebbero di numero per semplice aggiunta di altre *scorie* provenienti da nuovi bacilli in moltiplicazione. Non tutti i germi che subiscono l'azione delle *scorie* vanno distrutti: alcuni si abituano a vivere con una massa cromatica in meno (*germi resistenti*); questi crescono e conservano la proprietà di espellere le *scorie batteriofagiche* (masse cromidiali di cui si sono abituati a fare a meno).

L'ipotesi di Bail non ha prove in suo favore. Come dimostrare sperimentalmente che questi supposti frammenti o scorie sono masse cromatiche libere, comunque modificate, dotate della proprietà di accrescersi per la semplice aggiunta di altre scorie provenienti da nuovi bacilli in moltiplicazione, quando le nostre conoscenze sulla intima struttura del protoplasma batterico e del nucleo in particolare sono ben lungi dall'essere chiarite e risolte?

Di più è da tenere ben presente che il batteriofago è polivalente; ciò che non può assolutamente spiegarsi con la ipotesi di Bail, dato che ciascun batterio deve possedere uno « splitter » particolare. Esistono sicuramente delle forme batteriche capaci di attraversare i filtri, ma non sono la causa del fenomeno della lisi batteriofagica, ma solo una conseguenza del fenomeno stesso, come abbiamo detto allorchè si è parlato delle forme filtranti dei virus visibili.

Scartata così l'ipotesi che il batteriofago sia un principio chimico estraneo al batterio, scartata quella che lo considera un principio chimico o vivente proveniente dal batterio, non resta da prenderne in esame che una ultima e cioè:

3) L'ipotesi che *il batteriofago sia un principio vivente estraneo al batterio, ossia un ultra-virus*, come ritiene il d'Herelle. Non è questa una semplice concezione astratta, ma una deduzione basata su dati bene accertati, che ha ormai dalla sua parte molti partigiani, i quali l'hanno riconosciuta come la più conforme ai fatti (Eliava, Bablet, Pozerski, Bruynohge, Beckerich, Hauduroy, Janzen, Polettini, Vadrenne, Prausnitz, Asheshov, Tomaselli, Alessandrini, Flu, Brutsaert, Caublot, Philibert, Fabry e van Beneden, von Preisz, Kabelik, Schurman).

Questi dati possono essere riassunti nei seguenti fondamentali:

a) *Il batteriofago è un essere autonomo, indipendente dal batterio che subisce la sua azione*. Il batteriofago infatti possiede dei caratteri propri. Se attacca primitivamente il bac. di Shiga, per esempio, o lo stafilococco, esso attaccherà ancora il bac. di Shiga dopo moltissimi passaggi eseguiti collo stafilococco: la « sostanza » del corpuscolo batteriofago è dunque differente dalla « sostanza » batterica a spese della quale egli si riproduce; ciò che si può esprimere dicendo che esiste una *autonomia nella virulenza* (d'Herelle, Janzen e Wolff, Maitland). Asheshov ha mostrato che esiste inoltre una *autonomia di ceppi*, gli uni che dànno sempre *aree grandi*, gli altri sempre *aree piccole*. Prausnitz ha preparato un siero anti-batteriofago che, come si sa, è anche antibatterico: orbene saturato questo siero col batterio omologo, le proprietà anti-batteriofaghe restano conservate. La prova della autonomia del batteriofago risulta anche da una esperienza di Bordet e Ciuca. Mescolando a dell'agar del siero anti-batteriofago e seminando sulla superficie inclinata di esso una cultura secondaria di coli-batteriofago, questi due autori hanno constatato che il colibacillo si sviluppa normalmente e che i successivi trapianti danno origine a colibacillo esso pure normale.

Il batteriofago è stato dunque eliminato, o, come dicono Bordet e Ciuca, il colibacillo è « guarito » del batteriofago. Se si può « guarire » *definitivamente* un batterio infettato da un batteriofago per mezzo della sieroterapia, è evidente che il batteriofago è un parassita estraneo al batterio.

b) *Il batteriofago è dotato del potere di assimilazione in mezzo eterogeneo*. Esso infatti non è un prodotto del metabolismo batterico, ma un essere autonomo la cui « massa » si accresce utilizzando le sostanze eterogenee contenute nel mezzo ambiente, trasformandole in una sostanza analoga alla propria. Il potere di assimilazione ha per corollario la facoltà di moltiplicazione, facoltà che si esercita quando le condizioni del mezzo sono favorevoli. Orbene l'esperienza dimostra luminosamente, come abbiamo già detto altrove, che il batteriofago si moltiplica, che per moltiplicarsi ha bisogno di essere coltivato in presenza di germi vivi che costituiscono il suo *pabulum*, e che il fenomeno della lisi è trasmissibile in serie indefinita.

c) *Il batteriofago è suscettibile di adattamento.* Esso, come ha indicato d'Herelle, e come hanno poi confermato Bablet e Brutsaert si accostuma all'azione nociva della glicerina. Prausnitz è riuscito ad accostumare un batteriofago anti-Shiga all'azione neutralizzante del siero anti-batteriofago. Wolff e Janzen, così pure lo Schurmann, hanno potuto far sopportare al batteriofago l'azione in primo tempo nociva di diversi antisettici, del chinosol in particolare.

Sappiamo che il batteriofago è sensibilissimo agli acidi; ma se si fanno dei passaggi in mezzi di acidità crescente, a poco per volta si arriva a provocare la batteriofagia in mezzi nei quali il batteriofago non accostumato non produce la lisi (Asheshov). Il potere di adattamento porta di conseguenza alla variabilità dei caratteri, caratteristica questa che il batteriofago possiede in alto grado. Si può dire che non esistono due razze di batteriofago che siano identiche. In una stessa sospensione, ciascun corpuscolo possiede una virulenza propria, ciascuno presenta una resistenza particolare all'azione degli agenti fisici o chimici, come si deduce dalle esperienze di Prausnitz e Firle e da quelle di Wolff e Janzen.

Insomma l'ipotesi di d'Herelle è la sola che resista alla critica sperimentale. Il batteriofago è un essere vivente e rientra in quella categoria di ultramicrobi che costituiscono fra i virus una classe del tutto a sè. Il loro modo di assimilare e di riprodursi, la loro resistenza e la loro sensibilità agli agenti fisici e chimici, la loro infettività sono completamente differenti da quelle presentate dai comuni microbi.

Si potrebbe fare una ultima obbiezione sulla esistenza dell'ultramicrobo batteriofago e cioè che noi non conosciamo almeno sino ad oggi alcun ultramicrobo saprofita; ma anche per il batteriofago è vero questo asserto in quanto esso è un vero parassita dei microbi verso i quali si comporta come l'agente di una malattia trasmissibile e contagiosa distruggendoli per lisi. E la meraviglia destata dal fatto di un parassita ultravirus dei microbi può cessare, quando si pensi, che gli ordinari ultramicrobi sono in sostanza dei parassiti cellulari.

Una questione molto complicata e assai controversa, che si ricollega allo studio della natura del batteriofago, è quella della unicità o della pluralità dei batteriofagi. Certi autori, così il Bruynoghe e i suoi allievi, sostengono che non esiste *un* batteriofago, ma *dei* batteriofagi e che la lisi del bacillo di Shiga, per esempio, non è dovuta allo stesso principio che provoca quella dello stafilococco. D'Herelle ritiene invece che il batteriofago sia unico e basa il suo asserto sul fatto che questo ultra-microbio è dotato di un potere di adattamento e di variabilità grandissimi, per cui ogni ceppo presenta dei caratteri speciali soggetti a variazioni nel tempo, che si traducono nella sua particolare virulenza, nella sua polivalenza, nelle sue proprietà fisiche e chimiche.

Però gli argomenti portati a sostegno della teoria unicista o pluralista si ritorcono a vicenda. Sono ben note inoltre le difficoltà che si incontrano quando si vogliono definire le specie e le varietà in batteriologia, difficoltà che a nostro avviso diventano insormontabili quando si tenti di classificare degli esseri rudimentalissimi quali sono gli ultra-microbi; sicchè la questione se in natura esista un batteriofago o dei batteriofagi non è, almeno per ora, affatto risolta.

Enumeriamo per ultimo i batteri suscettibili di essere attaccati dal batteriofago. Essi sono: i batteri del gruppo dei dissenterici, quelli del gruppo tifo-coli, il bacillo della peste, il bacillo difterico, il pneumobacillo di Friedländer, il proteo, il sottile, lo stafilococco, lo streptococco, l'enterococco, il vibrione del colera, diversi bacilli agenti delle tifosi aviarie, il batterio della pasteurellosi bovina, il *B. suipestifer*, il *B. enteritidis*, il *B. typhi murium*, il bacillo del mal rossino dei suini.

Il bac. di Shiga è stato il primo batterio che D'Herelle ha riscontrato sensibile all'azione del batteriofago. Il batteriofago anti-Shiga si isola con grande facilità dalle deiezioni dei convalescenti di dissenteria bacillare, da quelle di pazienti affetti da diarree banali ed anche dalle deiezioni degli individui normali, soprattutto in tempo di epidemia. Si è isolato anche dalle acque potabili e dei fiumi, dalle acque del mare in prossimità delle coste e dalla terra arabile.

Per quel che riguarda i batteri del gruppo tifo-coli ricorderemo che il batteriofago anticoli si rinviene normalmente nell'intestino di tutti gli animali. Hauduroy e Becherich lo

hanno trovato quasi costantemente nelle urine delle donne affette da pielocistite al momento della convalescenza.

Il batteriofago anti-tifico e anti-paratifico A e B si isola assai difficilmente dalle deiezioni normali, mentre la sua presenza è costante nelle feci dei convalescenti.

Il batteriofago anti-pestoso è stato isolato da D'Herelle per la prima volta in Indocina dalle feci di un ratto durante una epidemia di peste e successivamente lo stesso D'Herelle ha isolato altri ceppi di batteriofago anti-pestoso dalle deiezioni di ratti sopravissuti ad una epizoozia pestosa, dalle feci di un uomo convalescente di peste, e, in un paziente, dal pus di un bubbone al momento della suppurazione.

Caublot ha potuto ottenere un batteriofago che lisa il pneumobacillo di Friedländer, filtrando le feci di una donna convalescente di una setticemia prodotta da questo microbio.

Accenneremo infine che Gertrud Meissner, nel laboratorio di Prausnitz, ha isolato un batteriofago, virulento per il vibrione colerico e il vibrione di El Tor, dall'essudato peritoneale di una cavia che aveva precedentemente ricevuto una iniezione intraperitoneale di una mescolanza di vibrioni colerici, di vibrioni di El Tor e di siero anticolerico. La Meissner ritiene che il batteriofago deve esistere nel contenuto intestinale della cavia e passare nell'essudato peritoneale a causa della irritazione provocata dall'iniezione, venendo insomma alla stessa conclusione cui è pervenuto Alessandrini nelle sue esperienze sulle cavie inoculate per via intraperitoneale con liquidi amicrobici.

Flu è riuscito ad ottenere un batteriofago anticolerico da una cultura di vibrione colerico. La virulenza di questo batteriofago si estende ad un grande numero di ceppi di vibrioni che vengono attaccati rapidamente, ma con produzione altrettanto rapida di culture secondarie.

Il batteriofago nell'individuo sano e nel malato. — Innocuità del batteriofago. — Fenomeni reazionali provocati dalla somministrazione del batteriofago. — Vie seguite dal batteriofago introdotto nell'organismo. — Potere antigene del batteriofago.

Parlando della ubiquità del batteriofago abbiamo accennato alla sua abituale presenza nell'intestino dell'uomo e degli animali. Nell'uomo sano il batteriofago è attivo generalmente verso lo stipite di colibacillo personale; ma si hanno numerose eccezioni in quanto l'attività del batteriofago può estendersi a diverse specie batteriche. Negli animali normali il batteriofago è virulento quasi sempre per i bacilli dissenterici e per i paratifi.

La maggior parte delle esperienze per l'isolamento del batteriofago sono state eseguite sulle feci. D'Herelle ha voluto ricercare il batteriofago nel sangue dei cavalli sani senza mai poterne constatare la presenza. Anche l'Hauduroy che lo ha ricercato nel sangue dei cavalli, dei montoni, dei polli e dell'uomo in stato di perfetta salute non l'ha mai ritrovato.

Ma è bene avvertire subito che non altrettanto può dirsi quando l'organismo umano o animale è in stato di malattia perchè in questo caso, come diremo più oltre, il batteriofago fa le sue *poussées* nel torrente circolatorio e si può isolare dal sangue.

La ricerca del batteriofago nelle feci dà resultati diversi a seconda che è praticato in un ambiente indenne o durante una epidemia. In una località o in una regione assolutamente indenne da una determinata malattia infettiva non si ritrova mai un batteriofago attivo verso il microbio agente della infezione: così l'Hauduroy ha ricercato senza successo il batteriofago antipestoso nelle feci degli abitanti del centro di Parigi, mentre D'Herelle lo ha potuto sempre isolare dall'intestino degli abitanti dell'Indocina ove la peste è endemica.

Queste osservazioni hanno la loro piena conferma in altre numerose esperienze, oltremodo istruttive a questo proposito, che D'Herelle ha condotte su due malattie del bestiame: la tifosi aviaria e il barbone bufalino.

Accenneremo soltanto ai resultati ottenuti nella prima delle due epizoozie anche perchè i fatti osservati per il barbone bufalino sono esattamente gli stessi. Ebbene dall'insieme delle ricerche eseguite su parecchie centinaia di animali, D'Herelle è venuto alle seguenti conclusioni: che in un pollaio indenne nel modo il più assoluto da tifosi aviaria non si riscontra mai nelle feci dei polli un batteriofago attivo verso il *B. gallinarum;* nei pollai infetti gli animali in buone condizioni di salute albergano nel loro intestino un batteriofago attivo verso

il *B. gallinarum*, mentre non lo si ritrova nelle feci degli animali prossimi a soccombere o morti; in un pollaio che è stato infettato da tifosi aviaria si può isolare dal contenuto intestinale degli animali sopravvissuti all'infezione, anche dopo parecchi mesi, un batteriofago attivissimo verso l'agente etiologico della malattia.

Vediamo ora il comportamento del batteriofago nell'uomo malato e quali relazioni intercedano fra l'andamento clinico della malattia e la presenza del batteriofago nelle feci. Le constatazioni fatte possono essere schematizzate così: nel primo periodo della malattia, nel momento in cui la temperatura si innalza o permane stazionaria, è raro, per non dire impossibile, trovare nelle feci il batteriofago; esso fa generalmente la sua comparsa quando si inizia la defervescenza, anzi è in questo periodo che il batteriofago presenta il massimo della sua attività litica verso il microbio infettante; riappare ogni qual volta la temperatura tende a rialzarsi. Nei casi ad andamento molto grave, mortali, non è stato mai isolato il batteriofago dalle feci.

Vi è dunque una coincidenza assoluta fra il temporaneo miglioramento o la guarigione definitiva e la comparsa del batteriofago nelle feci, e questo reperto è stato ritrovato costante in parecchie malattie infettive dell'uomo come nella dissenteria bacillare, nella febbre tifoide e nelle paratifoidi, nella colibacilluria, e, fra le malattie infettive degli animali, nella tifosi aviaria e nel barbone bufalino.

Queste constatazioni sperimentali portano alla conclusione che il batteriofago deve esser considerato un fattore di primissimo ordine nella guarigione delle malattie infettive e che lo stato del malato traduce fedelmente le peripezie della lotta che si svolge nell'organismo fra il batteriofago e il microbio invasore.

D'Herelle ritiene infatti che il comportamento del batteriofago di fronte ad un microbio patogeno che tenta di impiantarsi nell'intestino varia a seconda delle condizioni intestinali da una parte, i caratteri del batteriofago e del batterio dall'altra. Se tutte le condizioni sono favorevoli al batteriofago, la sua virulenza si esalta immediatamente di fronte al batterio patogeno che viene distrutto in brevissimo tempo senza che ne risulti alcuna turba per l'individuo; se le condizioni sono meno favorevoli, il batteriofago si esalta più lentamente, la distruzione del batterio avviene con un certo ritardo e la malattia abortisce dopo aver presentato qualche sintomo benigno; se la virulenza del batteriofago non si esalta che tardivamente la malattia prosegue il suo corso sino a che il batteriofago essendo riuscito a sopraffare il batterio lo distrugge e la batteriofagia *in vivo* si manifesta col miglioramento di tutti i sintomi e colla entrata in convalescenza; ma se il batteriofago resta inerte, il microbio invasore si sviluppa liberamente e il paziente soccombe. Il batteriofago non rimane però accantonato nell'intestino, ma passa in circolo e nei tessuti e si rinviene sempre e si può isolare là dove esiste un qualsiasi focolaio infettivo. Questa anzi è una caratteristica del batteriofago di accorrere ove vi siano germi da distruggere in qualunque punto si localizzino, come è stato osservato da D'Herelle nella tifosi sperimentale del ratto, nella tifosi aviaria e nella peste bubbonica; da D'Herelle e Gratia nella infezione da stafilococco; da Eichoff nella infezione da streptococco; da Beckerich e Hauduroy nella febbre tifoide, il quale ultimo ha potuto mettere in evidenza un dato particolarmente interessante e cioè che sul declino della febbre tifoide, quando l'emocultura è ora positiva ora negativa, la presenza del microbio nel sangue è regolata dalla presenza del batteriofago e dal suo potere litico.

La scoperta di D'Herelle appare di una importanza sempre più grande a mano a mano che viene gettata nuova luce su questo sorprendente fenomeno. A lato della immunità cellulare e umorale, immunità *endogene*, ecco che si profila una nuova immunità *esogena*, prima d'ora mai supposta, dovuta al batteriofago e si schiude un nuovo orizzonte alla terapia delle malattie infettive.

Noi abbiamo parlato sin qui del batteriofago che già è presente nell'organismo; ma che accade quando il batteriofago viene comunque somministrato?

Il lisato batteriofagico può essere introdotto nell'organismo sia per ingestione che per via sottocutanea o endomuscolare in dosi anche elevate senza provocare alcun disturbo: esso si comporta come le spore dei batteri saprofiti (D'Herelle).

È noto come l'iniezione sottocutanea di bacillo di Shiga ucciso con un qualunque procedimento non può essere eseguita per le reazioni di estrema violenza che essa produce, a ca-

gione della sua grandissima tossicità ed è per questo che sino ad oggi non si è potuto applicare il metodo della vaccinazione antidissenterica, come si pratica la vaccinazione antitifica, anticolerica, ecc. Ma basta porre a contatto una brodocultura di bacilli dissenterici con un batteriofago antishiga perchè si ottenga un lisato completamente inoffensivo. Ciò dimostra che per azione del batteriofago si è profondamente modificata la sostanza dei corpi batterici ed anche le tossine libere, degradando le rispettive proteine al di là del limite di tossicità e forse anche di quello di specificità.

Una simile degradazione si avrebbe anche nei germi morti, per effetto delle autolisine, secondo Centanni, e si giungerebbe così alle sue *stomosine*: però qui si tratta di un semplice fenomeno di autolisi, quale fu studiato già fin dal 1889 dall'Emmerich e dal Löw e che non ha nulla a che vedere colla lisi prodotta dal batteriofago. Per gli altri germi meno tossici è da ritenere che il rispettivo lisato sia ancora più innocuo. D'Herelle, infatti, si è inoculato sottocute 1/2 cc. di batteriofago antipestoso e 1/2 cc. di batteriofago antitifico ed Eliava 1/2 cc. di batteriofago antistafilococcico, senza inconvenienti. Alessandrini e Doria nelle loro esperienze di terapia batteriofagica antitifica, hanno voluto accertarsi della assoluta innocuità di un lisato polivalente antitifico prima di somministrarlo agli ammalati ingerendone discrete quantità senza risentirne molestia alcuna: i conigli di controllo ne hanno tollerato fino a 2 cc. per Kg. di peso nelle vene.

La somministrazione per via sottocutanea o endomuscolare del batteriofago nell'uomo sano e nel malato provoca reazioni più o meno evidenti, leggere, transitorie, contrassegnate da una leggera elevazione termica, nelle 24 ore che seguono l'inoculazione, accompagnata talvolta da brividi, cefalea, insonnia. La sede della iniezione diviene tumida, rossa, dolente e può presentare un lieve edema al quale segue un prurito più o meno accentuato che in certe persone persiste ancora dopo molti giorni dalla iniezione: l'intensità della reazione è più o meno proporzionale alla dose inoculata.

Sulla interpretazione dei fenomeni reazionali provocati dalla somministrazione del batteriofago i pareri degli autori sono discordi. Vi è chi pensa che tali reazioni siano esclusivamente provocate dal principio litico (Bruynoghe e Maisin); vi è chi ritiene che esse debbano essere attribuite ai prodotti microbici iniettati (Gratia e Jumain). Allo stato attuale delle nostre conoscenze è difficile, data la complessa natura del lisato, poter stabilire con esattezza quale dei componenti sia la causa di queste reazioni.

Il problema delle vie seguite dal batteriofago introdotto nell'organismo è in stretto rapporto con lo studio del suo valore terapeutico. D'Herelle ha potuto stabilire che il batteriofago somministrato sia per ingestione sia per iniezione dopo alcune ore si ritrova nell'intestino. Esso si elimina rapidamente se non viene a contatto col batterio verso il quale è attivo: permane al contrario e mantiene la sua attività se nell'organismo è presente questo batterio.

D'Herelle ha pure osservato che dopo l'ingestione di batteriofago questo compare negli essudati leucocitari. Kabeshima dopo una iniezione endovenosa di batteriofago negli animali lo ha ritrovato nella cistifellea. Ricerche istituite da Appelmans confermano in parte le osservazioni dei sopracitati autori. Secondo queste ricerche il batteriofago somministrato alle cavie e ai topi per ingestione si ritrova regolarmente nelle feci durante qualche giorno, mentre non è possibile svelarlo negli organi; se iniettato negli animali per via sottocutanea esso passa nel sangue, dove soggiorna per breve tempo, e si elimina attraverso i reni e l'intestino. Il tempo di permanenza nell'organismo varia con la dose inoculata, ma dopo cinque giorni non se ne rinviene più traccia: solo la milza può contenerne ancora quantità notevoli.

Lo studio del potere antigene del batteriofago è estremamente complesso e difficile e ben poco conosciamo attualmente sull'argomento.

Ciò dipende in parte dalla complessità dell'antigene stesso e dalla difficoltà, per non dire impossibilità, di sceverare l'azione dei singoli componenti, dato che un lisato batteriofagico consta di vari elementi e cioè: 1) del batteriofago preesistente e neoformato; 2) delle eso- ed endotossine batteriche, tutte o in parte più o meno degradate e quindi private quasi completamente della loro tossicità; 3) delle diastasi prodotte o liberate dal batteriofago.

Il lisato batteriofagico possiede sia in *vitro* che in *vivo* un elevato potere opsonico, che D'Herelle attribuisce alla *lisina* secreta dal batteriofago.

Se sottoponiamo un animale a ripetute iniezioni di batteriofago, anzichè ad una sola, lungi dall'immunizzarlo, lo sensibilizziamo, provocando uno stato di antifilassi che può essere così pronunciato da far perdere all'animale la sua immunità naturale di fronte ad un batterio (Hauduroy).

La tecnica per la preparazione di un siero antibatteriofago è semplice. Si inietta sottocute ad un coniglio in 6-8 riprese, con intervallo di 6 giorni l'una dall'altra, un lisato batteriofagico a dosi progressive (2 cc., 4 cc., 6 cc.....) e al quindicesimo giorno, dopo l'ultima iniezione, si salassa l'animale.

Il siero ottenuto possiede molte proprietà, delle quali le accertate sono le seguenti:

1) *Il siero anti-batteriofago contiene una sensibilizzatrice specifica, in quanto agglutina i batteri contro i quali è attivo il batteriofago.*

2) *Il siero anti-batteriofago agglutina, probabilmente, secondo D'Herelle, i corpuscoli batteriofagi.*

3) *Il siero anti-batteriofago contiene una sensibilizzatrice specifica per il batteriofago, qualunque sia il ceppo di batteriofago adoperato, qualunque sia la specie batterica attaccata, qualunque sia l'animale da cui il siero proviene.*

4) *Il siero anti-batteriofago ha la proprietà di neutralizzare l'azione del batteriofago.*

Il meccanismo intimo di questa neutralizzazione ci è sconosciuto. D'Herelle pensa che sotto l'azione di un siero anti, non si abbia distruzione, ma inibizione di batteriofago.

5) *Il siero anti-batteriofago, può, secondo l'espressione di Bordet, « guarire » i microbi lisogeni*: ossia ponendo a contatto un microbio lisogeno, cioè un microbio al corpo del quale aderisce il batteriofago, con un siero anti-batteriofago e dopo un certo tempo, filtrando per candela, il filtrato non contiene più batteriofago. Questa *guarigione*, secondo l'espressione immaginata da Bordet e Ciuca, non è che una modalità della neutralizzazione.

6) *Un siero anti-batteriofago Shiga inoculato a un ratto rende l'animale più sensibile dei controlli alla inoculazione del bac. di Shiga.*

Il siero antibatteriofago favorisce dunque l'infezione ed è la prima volta che si può parlare di un siero *sensibilizzante*.

Terapia batteriofagica nelle dissenterie; nel tifo e nelle infezioni paratifiche; nelle colibacillosi; nelle infezioni stafilococciche e streptococciche; nella peste; nelle piaghe infette. — La terapia batteriofagica nella tifosi aviaria e nel barbone bufalino e tentativi di immunizzazione preventiva. — Posologia e contro-indicazioni. — Gli insuccessi nella terapia batteriofagica e loro probabili cause.

Tutti gli autori che si sono occupati del fenomeno della lisi trasmissibile in serie sono concordi nell'ammettere l'azione lisante *in vitro* del batteriofago su una specie batterica tanto omologa che eterologa.

I resultati incoraggiavano ad altre ricerche ben più importanti nel campo pratico: determinare cioè *in vivo* l'azione del batteriofago somministrato durante il decorso di una malattia infettiva. Garantita l'innocuità del batteriofago per via orale, sottocutanea ed endomuscolare, restava da esaminarne gli effetti terapeutici e profilattici. Ciò che è stato fatto da D'Herelle per il primo nella tifosi aviaria, nel barbone bufalino, e nella dissenteria bacillare con resultati invero molto brillanti e suggestivi, che hanno invogliato a proseguire e ad estendere le ricerche di terapia batteriofagica. Questa terapia è stata tentata in altre malattie e cioè: nella febbre tifoide e nelle paratifoidi, nelle colibacillosi, nelle infezioni da stafilococco e da streptococco, nella peste bubbonica e nelle piaghe infette.

1) *Terapia batteriofagica antidissenterica.* — D'Herelle ha trattato 8 casi di dissenteria da bacillo di Shiga. Agli 8 pazienti egli ha somministrato per bocca 2 cc. di un batteriofago anti-Shiga attivissimo. Dopo 24-48 ore notò un miglioramento nello stato generale, una notevole diminuzione del numero delle scariche alvine e dopo 2 o 3 giorni l'inizio della convalescenza.

Da Costa Cruz ha pubblicato 24 osservazioni di malati affetti da dissenteria da bac. di Shiga trattati con ingestione di 2 cc. di batteriofago anti-Shiga. In 22 pazienti le feci cessarono di essere sanguinolente 24 ore dopo l'ingestione di batteriofago, la cui azione benefica

in alcuni si fece sentire già dopo sole quattro-sei ore. In due casi, dopo un miglioramento transitorio, il sangue riapparve nelle feci, ma una seconda dose di batteriofago condusse alla guarigione rapida e definitiva.

Assai di recente lo stesso autore ha portato un ulteriore contributo allo studio delle proprietà terapeutiche del batteriofago anti-Shiga con una estesa casistica, pervenendo alla conclusione che il batteriofago anti-dissenterico deve ritenersi il migliore agente terapeutico delle dissenterie bacillari. La sua azione è superiore alla sieroterapia specifica, perchè il più delle volte i sintomi diminuiscono considerevolmente in 4-8 ore e il paziente entra in convalescenza dopo 24-48 ore.

Pereira cita 23 osservazioni di dissenteria bacillare fatte all'Ospedale São Pedro di Porto Allegro, tutte trattate con l'ingestione di batteriofago anti-Shiga, confermando pienamente i resultati ottenuti da D'Herelle e da Costa Cruz.

Anche Mac Kinley ottenne buoni effetti in un caso di dissenteria da bac. di Flexner curato con batteriofago anti-Flexner.

Per contro Davinson dopo aver somministrato a dei bambini affetti da dissenteria delle dosi di batteriofago anti-Shiga, variabili da 5 cc. a 300 cc., non ha notato alcun miglioramento: anche Otto e Munter hanno avuto esito negativo in alcuni soggetti sottoposti a questa cura.

2) *Terapia batteriofagica antitifica e antiparatifica.* — Le prime applicazioni di terapia batteriofagica antitifica e antiparatifica sono state eseguite da Beckerich e Hauduroy sopra una dozzina di casi, somministrando un batteriofago antitifico per bocca e per iniezione sottocutanea. Due pazienti vennero a morte, ma si trattava di casi molto gravi: gli altri ne ebbero giovamento, con apiressia, nei casi favorevoli, entro le 24-72 ore.

Hauduroy e Arsimoles hanno egualmente trattato con un batteriofago virulento per il bacillo tifico e dissenterico una sindrome dissenteriforme da bacillo di Eberth. La somministrazione *per os* di questo batteriofago condusse alla rapida scomparsa del sangue dalle feci e altrettanto rapida fu la guarigione clinica.

Smith ha impiegato questa terapia in 7 casi: in 5 di essi ottenne la defervescenza che si iniziò quasi immediatamente dopo la somministrazione del batteriofago; negli altri due invece l'effetto fu assolutamente nullo, sebbene il bacillo isolato dal sangue, dalle urine e dalle feci, fosse, *in vitro*, sensibile all'azione del batteriofago adoperato per la cura. Richet, Azerad e Delarue hanno sottoposto ad iniezioni di batteriofago antitifico un malato affetto di una febbre tifoide gravissima a forma atasso-adinamica ed hanno constatato miglioramento nelle 24 ore: trasformazione radicale in 3 giorni. Nessuna terapia, affermano questi tre autori, avrebbe prodotto un miglioramento così rapido e decisivo, tanto da far pensare che il batteriofago abbia agito come una terapia strettamente specifica.

Courcoux, Fhilibert e Corday hanno avuto dei resultati assai incostanti usando il batteriofago antitifico in diversi casi di febbre tifoide: effetto nettissimo in alcuni, in altri nullo.

Hedershee e Wolff hanno sperimentato questa nuova arma terapeutica in un centinaio di casi con esito negativo, così pure Otto, Munter e Friedmann, i quali avevano concepito vive speranze avendo osservato che, poche ore dopo la somministrazione del lisato, il sangue acquistava un discreto potere litico.

Risultati migliori e più completi hanno ottenuto Alessandrini e Doria con un ceppo di batteriofago isolato dall'Alessandrini da un tifoso nel periodo della convalescenza. Questo batteriofago che da prima mostravasi attivo soltanto verso pochi stipiti di bacilli tifici fu con particolari accorgimenti tecnici esaltato nella sua azione litica e reso capace di attaccare un numero assai notevole di nuovi stipiti di tifo, fino ad ottenersi un batteriofago polivalente che lisava completamente, in meno di 10 ore, uno qualunque di questi numerosi stipiti di tifo o anche una loro miscela. Questo lisato batteriofagico polivalente fu somministrato in 27 casi di tifo controllati con emocultura e sierodiagnosi. La somministrazione del lisato fu fatta: *a*) per via orale soltanto, in 2 casi; *b*) per via orale e sottocutanea, in 17 casi; *c*) per via orale ed endomuscolare, in 4 casi; *d*) per via orale ed endovenosa, in 4 casi. La somministrazione del batteriofago per via endovenosa fu da questi autori per i primi tentata nell'uomo. Di questi 27 casi sette erano lievi, nove di media gravità ed undici gravi. Dalla casistica di Alessandrini e Doria risulta che il decorso della malattia dopo la somministrazione del batteriofago è quasi sempre abbreviato e la apiressia si ha entro 6-8 giorni, con l'inizio dell'anfibolismo che rapidamente si manifesta in circa il 50 % dei casi, con mi-

glioramento anche delle condizioni generali. Fatto degno di nota è che quanto più mostrasi attivo il batteriofago verso lo stipite di tifo isolato dal malato, tanto più netti sono i resultati e più rapida la guarigione clinica.

3) *Terapia batteriofagica nelle colibacillosi.* — Dato che il colibacillo è la specie batterica più eterologa che esista, sicchè sino ad oggi non si è riusciti ad isolare un batteriofago polivirulento anticoli, è necessario ricorrere a quello che impropriamente è stato chiamato un « auto-batteriofago » che si ottiene facendo agire un batteriofago di collezione sullo stipite di colibacillo isolato dal malato, tecnica di preparazione del resto che è stata usata da tutti gli autori che hanno tentata questa nuova terapia nelle colibacillosi.

Le prime applicazioni terapeutiche sono state fatte da Beckerich e Hauduroy in tre casi di pielo-cistite puerperale trattati con un'unica iniezione sottocutanea di 1 cc. di auto-batteriofago. In due casi nei quali il colibacillo isolato dalle urine era sensibile, due ore dopo l'iniezione sopravvenne una forte sudorazione con rapida caduta della temperatura e guarigione definitiva dopo 48 ore: nel terzo caso, in cui il coli urinario si dimostrò insensibile, l'esito fu assolutamente nullo.

Beckerich e Hauduroy hanno pubblicato in seguito i resultati ottenuti in altri 11 casi di affezioni urinarie varie, con 9 guarigioni su 2 insuccessi. Successivamente l'Hauduroy, che ha avuta la possibilità di applicare il metodo su numerosi pazienti, ha constatato che il batteriofago ha un'azione curativa molto più efficace nelle pielo-nefriti da gravidanza che nelle infezioni urinarie croniche da colibacillo: inoltre, come è già stato notato nella batteriofagoterapia antitifica, o il batteriofago provoca la guarigione rapidamente o la sua azione è nulla.

I resultati di Beckerich e Hauduroy sono stati confermati da Courcoux, Fhilibert e Cordey, Arloing, Dufourt, Bouvier e Sempé, D'Herelle e Larkum, i quali hanno ottenuto, in casi di pielonefriti o di cistiti semplici, o delle guarigioni estremamente rapide o dei completi insuccessi.

Munter e Boenheim hanno egualmente trattato con esito brillante delle pieliti infantili, così pure Winans, e, in modo particolare, Dalsace. Aggiungeremo che Marcuse è riuscito sperimentalmente a produrre delle cistiti da colibacillo nelle cavie ottenendone la guarigione col batteriofago.

Il trattamento col batteriofago nelle colibacillosi è dunque specifico. Possediamo attualmente col batteriofago anticoli una terapia nuova delle infezioni urinarie sostenute da questo germe, la quale non presenta contro indicazioni, non dà reazioni, e nei casi favorevoli porta alla guarigione clinica e batteriologica in qualche giorno. Detta terapia probabilmente potrà avere applicazioni più estese e più sicure quando saremo riusciti ad isolare un batteriofago il quale possegga una grande virulenza per la massima parte, se non per tutti gli stipiti di coli esistenti, senza che vi sia la necessità di dover verificare in ciascun caso se il colibacillo del paziente è lisato o no dal batteriofago che si adopera.

4) *Terapia batteriofagica anti-stafilococcica e anti-streptococcica.* — Il batteriofago si è dimostrato particolarmente utile nelle affezioni suppurative determinate dai comuni stafilococchi. Bruynoghe e Maisin in una diecina di pazienti affetti da foruncoli o da antraci iniettarono, nella regione malata, un batteriofago attivo per lo stafilococco, scaldato per un'ora a 56°, in dose da 0,5 a 2 cc. L'effetto fu rapido: la tumefazione diminuì rapidamente e sovente scomparve totalmente in 24-48 ore: i punti suppurati rapidamente si vuotarono o si seccarono.

Questi autori hanno osservato che dopo l'iniezione del batteriofago alcuni pazienti presentano un'ascesa febbrile mentre altri non hanno alcuna elevazione termica. La febbre si avrebbe specialmente quando le lesioni sono gravi. Il punto della iniezione rimarrebbe doloroso ed edematoso per circa 24 ore.

Bruynoghe avrebbe anche notato che nel punto ove si è iniettato il filtrato batteriofagico, dopo un'ora si ritrova una sostanza che ha azione inibitrice sullo sviluppo dello stafilococco e che lisa le culture già sviluppate, ma che non è trasmissibile in serie.

Anche Gratia e Yaumain hanno usato il batteriofago antistafilococcico per iniezioni ipodermiche in individui che presentavano ascessi e antraci, che si svuotarono rapidamente o si seccarono senza residuare alcuna cicatrice.

Hauduroy ha pubblicato un caso di antrace grave che fu benignamente influenzato dal trattamento batteriofagico. Bastin, nella sua tesi, ha riunito un certo numero di osservazioni

di pazienti che presentavano fistole chirurgiche post-operatorie o delle foruncolosi, tutti trattati unicamente col batteriofago, che se non portò a guarigione abbreviò in modo certo la malattia.

Barbosa riferisce intorno a tre casi di affezioni stafilococciche varie (foruncolosi, ascesso, pielonefrite) rapidamente guarite con la iniezione di 0,5 a 1 cc. di batteriofago antistafilococcico.

Bazy ha applicata la terapia batteriofagica a tutte quelle affezioni chirurgiche localizzate, dette piogene, pervenendo ad eccellenti resultati. Gougerot e Peyere hanno trattato con successo delle sicosi, malattia sino ad oggi quasi incurabile, la cui etiologia è assai discussa, con applicazioni locali di batteriofago. Dalsace in 11 casi di pielo-nefrite da stafilococco ottenne la guarigione in 6. Appelmans il quale si è dimostrato molto scettico sul valore terapeutico del batteriofago pure conviene che nelle infezioni stafilococciche i resultati terapeutici dovuti al principio litico sono evidenti e non confutabili.

Mentre la letteratura è ormai ricca di dati e di notizie per ciò che riguarda le applicazioni del batteriofago nelle infezioni da stafilococco, sulla terapia batteriofagica nelle infezioni da streptococco, possediamo una sola osservazione dovuta a Mc Kinley. Trattasi di un uomo che presentava un ascesso da streptococco situato all'apice del polmone destro che curato con iniezioni di batteriofago antistreptococcico guarì dopo due mesi.

5) *Terapia batteriofagica antipestosa.* — Del tutto recentemente D'Herelle ha potuto trattare con batteriofago antipestoso 4 pazienti sbarcati da una nave e ricoverati nell'ospedale del Lazzaretto quarantenario di Alessandria d'Egitto.

Il batteriofago usato per la cura, dotato di fortissima attività litica, fu inoculato direttamente nel centro dei bubboni alla dose di 0,50-1 cc.

Le condizioni molto gravi in cui trovavansi tre dei pazienti, 24 ore dopo l'iniezione del batteriofago, si mutarono completamente. Essi stessi dichiaravano di non accusare sofferenza alcuna: allo stato soporoso era subentrata una spiccata euforia; era scomparsa la molesta cefalea, diminuita la temperatura, i bubboni non dolenti alla pressione. La guarigione fu rapidissima, e, fatto degno di nota, in due di questi pazienti i bubboni largamente incisi, quindici giorni dopo erano completamente cicatrizzati, mentre è ben risaputo che generalmente la cicatrizzazione è lentissima e può ritardare dei mesi. Al quarto paziente fu necessario ripetere l'iniezione di batteriofago, ma l'esito fu anche in questo caso brillante.

6) *Terapia batteriofagica nelle piaghe infette.* — Mc Kinley ha applicato il trattamento del batteriofago in 4 casi di vecchie piaghe fortemente infette principalmente dallo stafilococco. I resultati sono stati identici in tutti i casi: cessazione della suppurazione poco tempo dopo l'intervento e rapida cicatrizzazione.

7) *Terapia batteriofagica nella tifosi aviaria e nel barbone bufalino.* Studiando nei polli una epizoozia di tifosi aviaria, dovuta ad un bacillo del gruppo tifo-coli (*B. gallinarum* Klein) d'Herelle trovò nell'intestino di questi animali un batteriofago attivo verso detto bacillo. L'attività di questo batteriofago era quasi nulla o del tutto assente negli animali gravemente malati, elevatissima invece nei convalescenti e negli immuni. Somministrando il batteriofago antigallinarum per inoculazione sottocute (0,5 cc.) o per ingestione (1 cc. su pane) ad interi pollai attaccati dalla epizoozia, constatò che la mortalità si ridusse al 5 per cento, mentre nei pollai non trattati la mortalità si aggirava tra 100 e 95 per cento. Inoltre la epizoozia si arrestò immediatamente.

D'Herelle ha voluto anche vedere se fosse possibile tentare la immunizzazione preventiva col batteriofago contro questa malattia contagiosissima che fa strage nei pollai, ed i resultati cui è pervenuto non lasciano alcun dubbio sul valore di questa applicazione, perchè su 1200 animali sani trattati col batteriofago, i quali vivevano in pollai infetti, non venne segnalato che un solo insuccesso.

Queste esperienze di immunizzazione preventiva sono state perseguite dallo stesso d'Herelle anche in un'altra malattia del bestiame e precisamente nel barbone bufalino. L'iniezione al bufalo o al bue di batteriofago attivo contro l'agente patogeno conferisce all'animale una immunità, che può ritenersi assai vicina allo stato refrattario, la quale si ottiene dopo un tempo variabile, e che è tanto più durevole quanto più elevata è questa dose. Una iniezione di 1/25 di cc. di batteriofago ad un torello di 100 kg. pone già l'animale in condizione di resistere ad una inoculazione di prova di 5 dosi mortali di virus al quale l'animale è sensi-

bilissimo, in quanto l'inoculazione di 1/5.000 di cc. di cultura virulenta uccide il bue in 36-40 ore. Sessanta giorni dopo l'animale resiste alla inoculazione di 50 dosi mortali. Nei vecchi animali l'immunità ottenuta è alquanto più debole. Questa immunità batteriofagica si può trasmettere col siero. Qui però, come riconosce lo stesso d'Herelle, siamo di fronte ad un fenomeno molto complesso, poichè è innegabile una certa azione vaccinante del lisato, eventualmente rinforzata dalla lisi dei bacilli in vivo, come fa sospettare la minima quantità di lisato introdotto e il cospicuo effetto ottenuto.

Le esperienze di d'Herelle dovrebbero essere estese dagli animali all'uomo; ma sin d'ora sembra teoricamente possibile di lottare efficacemente contro una malattia infettiva umana durante il corso di una epidemia somministrando o per bocca o per iniezioni un batteriofago specifico attivissimo.

E poichè siamo in argomento, vediamo quali norme dobbiamo seguire quando si somministra il batteriofago a scopo curativo.

Devesi tener ben presente che è assolutamente indispensabile, perchè la terapia batteriofagica si dimostri realmente efficace, di usare un batteriofago che possegga una attività litica fortissima, o, come si esprime d'Herelle, una virulenza massima capace di provocare la batteriofagia totale dell'emulsione batterica in brevissimo tempo, al massimo in 6-8 ore. Utilizzare dei batteriofagi di debole attività, è andare incontro all'insuccesso il più assoluto.

Nei casi di dissenteria, di febbre tifoide e di febbri paratifoidi si consiglia la seguente posologia che si è dimostrata ottima:

Nel primo giorno 5 cc. per bocca e contemporaneamente 5 cc. per iniezione sottocutanea o endomuscolare; poi, per tre giorni successivi, 1 cc. per iniezione sottocutanea.

Da notarsi che mentre l'ingestione ripetuta di batteriofago non sensibilizza l'organismo, al contrario non bisogna *mai* iniettare il batteriofago sotto la pelle più di 2 o 3 volte perchè si rischierebbe di far comparire nell'organismo delle proprietà « antibatteriofaghe », ossia una sensibilizzazione di fronte all'agente patogeno anzichè la guarigione.

Nelle infezioni urinarie si praticano sottocute 2 iniezioni di batteriofago anticoli alla dose di 3-4 cc. ciascuna, a intervallo di 24 ore l'una dall'altra; contemporaneamente il batteriofago, puro o diluito in acqua ordinaria, si somministra per bocca giornalmente a 4-5 riprese, nella quantità di 10-20 cc. e se ne introduce con la sonda in vescica 20 cc. ripetendo questa operazione tutti i giorni.

Nelle foruncolosi e nelle follicoliti iniettare sottocute 1 cc. di batteriofago e ripetere l'iniezione dopo 24-48 ore, ma non oltre. Negli antraci l'inoculazione di 1-2 cc. di batteriofago è preferibile praticarla in vicinanza immediata della lesione o meglio, quando è possibile, nella lesione stessa alla dose, in tal caso, di 0,25-0,50 cc. Nelle setticemie da stafilococco, una iniezione unica, intravenosa, di 2-3 cc.

Nelle sicosi adottare la tecnica proposta da Gougerot e Peyere che consiste nell'aprire ciascun elemento pustoloso con una pipetta contenente del batteriofago in modo da inoculare ciascuna pustola e successivamente di applicare sulle pustole così trattate delle compresse umettate di batteriofago.

Nelle piaghe infette Mc Kinley inocula 2 cc. di batteriofago direttamente nella piaga e nel tessuto sottocutaneo circostante, ripetendo, se del caso, l'iniezione dopo 24-48 ore.

La terapia batteriofagica è talmente semplice, la sua azione così rapida nei casi favorevoli, che dovrebbe essere sistematicamente applicata ed entrare nella pratica corrente: basti ricordare che l'Istituto Oswaldo Cruz di Rio de Janeiro prepara su grande scala un batteriofago attivo per il bac. della dissenteria distribuendolo a molti ospedali ed ai medici nei diversi stati del Brasile con resultati ottimi. Infine la somministrazione del batteriofago non ha, almeno sembra, controindicazioni, eccezion fatta per la chinina la quale distrugge il principio litico, come ha dimostrato *in vitro* Eliava e Pozerski ed ha confermato Watanabe ed *in vivo* Philibert e Cordey.

Restano due ultimi punti da delucidare: l'uno sul meccanismo della guarigione per opera del batteriofago, l'altro sulle cause degli insuccessi nella terapia batteriofagica.

Avuto riguardo al primo punto è probabile che il fenomeno della lisi trasmissibile in serie quale noi l'abbiamo descritto *in vitro*, si svolga nelle sue grandi linee anche nell'orga-

nismo, non certo però colla stessa regolarità essendo in giuoco condizioni nuove, straordinariamente più complesse e a noi ancora del tutto sconosciute.

Per certi autori invece l'azione del batteriofago sarebbe in qualche modo da riportarsi a quella di un vaccino e più precisamente sarebbe dovuta alle proteine batteriche messe in libertà dalla lisi: si tratterebbe dunque di una choc-terapia specifica. Comunque si voglia interpretare il meccanismo intimo dell'azione del batteriofago *in vivo,* è ormai bene accertato che la guarigione quando avviene è il più delle volte rapida; i sintomi diminuiscono considerevolmente dopo quattro, otto ore dalla somministrazione della prima dose di batteriofago ed il malato entra in convalescenza dopo 24-48 ore: talvolta non è che dopo una quindicina di giorni che si nota la scomparsa dei sintomi clinici.

Accanto a questi casi favorevoli ve ne sono altri in cui l'azione del batteriofago si è dimostrata nulla nel modo il più assoluto.

Quali le cause di questi insuccessi? Essi possono esser dovuti al fatto che l'agente patogeno non è lisabile dal principio litico impiegato, per cui è bene in pratica adoperare sempre un batteriofago polivalente; oppure che si tratti di una infezione cronica, che abbia reso i germi batteriofagi resistenti; o che si è usata contemporaneamente alla somministrazione del batteriofago una medicazione intempestiva, come i sali di chinina o altra sostanza che inibisce il potere litico del batteriofago; o che il batteriofago impiegato è dotato di una attività media per cui si formano *in vivo* delle culture secondarie di batteri resistenti; o che si sono moltiplicate le iniezioni di batteriofago sensibilizzando per tal modo l'organismo alla infezione.

Gli insuccessi nella terapia batteriofagica si sono soprattutto riscontrati nella febbre tifoide e nelle paratifoidi. Kabeshima aveva di già notato che i portatori di bacilli tifici albergano dei microbi insensibili all'azione del batteriofago ed identica constatazione hanno successivamente fatta Beckerich e Hauduroy. Marcuse ritiene che nelle febbri tifoidee assai di frequente, per cause che ci sfuggono, il contatto fra batterio e batteriofago necessario perchè la lisi si possa svolgere non si produce, ond'è che bisogna ricorrere alla iniezione intravenosa di batteriofago contemporaneamente alla somministrazione per bocca per ottenere dei resultati sicuri.

Si potrebbe anche pensare che i bacilli tifici e paratifici sono delle specie eterologhe di fronte al batteriofago, per cui soltanto in quei casi nei quali vi è *sintotonia* fra bacillo e batteriofago si può ottenere *in vivo* la lisi.

Di recente Hauduroy ha messo in evidenza un fatto che potrebbe assai meglio spiegare questi insuccessi. Egli ha osservato che *in vitro* l'aggiunta di bile al mezzo esercita una azione ostacolante la batteriofagia: il batteriofago non sarebbe distrutto, ma inibito. *In vivo* i bacilli che si trovano nella vescicola biliare sarebbero come protetti, ond'è che ogni qualvolta v'è infezione della cistifellea la somministrazione del batteriofago non avrebbe alcun effetto sul decorso della malattia.

Può darsi che gli insuccessi possano spiegarsi ammettendo questa o quella causa; ma, a nostro avviso, la causa principale dell'insuccesso è di ordine molto più generale e cioè che noi possediamo oggi una terapia del tutto nuova di cui non ci sappiamo che imperfettamente servire.

Gennaio 1927.

BIBLIOGRAFIA.

Alessandrini (A.) e Doria. *Il Policlinico,* Sez. prat., vol. 31, 1924, p. 109.
Alessandrini (A.). *Annali d'igiene,* vol. 35, 1925, pp. 649, 1025.
Id. *Il Policlinico,* Sez. prat., vol 32, 1925, p 1705.
Appelmans (R.). *C. R. Soc. Biol.,* vol. 85, 1921, pp. 722, 1098; vol. 88, 1922, p. 508.
Arnold (L.). *J. Lab. and clin. Med.,* vol. 8, 1923, pp. 720, 813.
Asheshov (J.). *C. R. Soc. Biol.,* vol 87, 1922, pp. 1341, 1343; vol. 89, 1923, pp. 118, 120; vol. 93, 1925, pp. 643, 644.
Id. *J. Inf. Diseases,* vol. 34, 1924, p. 536.
Arloing (F.), Dufour, Bouvier e Sempé. *C. R. Soc. Méd. Lyon,* 13 maggio 1924.
Bachmann (A.). *Prensa med Argentina,* 20 marzo 1922.
Bachmann (A.) e Aquino. *C. R. Soc. Biol.,* vol. 86, 1922, p. 1108.

BAIL (O.). *Wien. klin. Wochenschr.*, vol. 34, 1921, pp. 237-448-555; vol. 35, 1922, pp. 722-743.
ID. *Arch. f. Hyg.*, vol. 94, 1924, p. 54.
BORDET (J.) e CIUCA. *C. R. Soc. Biol.*, vol. 83, 1920, pp. 293, 1296; vol. 84, 1921, pp. 276, 278, 280, 746, 747, 748.
BAZY (L.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 92, 1925, p. 485.
BABLET (J.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 83, 1920, p. 1322.
BRUYNOGHE (R.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 85, 1921, pp. 20, 258.
ID. *Bull. Acc. roy. Med. de Belgique*, vol. 3, 1923, p. 360.
BRUYNOGHE (R.) e MAISIN. *C. R. Soc. Biol.*, vol. 84, 1921, p. 847; vol. 85, 1921, pp. 1118, 1120, 1122; vol. 86, 1922, pp. 292, 294, 739.
BECKERICH (A.) e HAUDUROY. *C. R. Soc. Biol.*, vol. **86, 1922**, pp. 165, 168, 881; vol. 87, 1922, p. 1124.
BRONFENBRENNER (J.) e KORB. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, vol. 21, 1924, pp. 175, 177, 315.
BRUTSAERT (P.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 89, 1923, pp. 87, 90, 1173, 1175; vol. 90, 1924, pp. 645, 646, 1292.
COSTA CRUZ (J. DA). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 90, 1924, pp. 236, 694, 878; vol. 91, 1924, pp. 840, 845; vol. 92, 1925, p. 310; vol. 93, 1925, p. 37.
ID. *Brazil Medico*, vol. 37, 1923, pp. 44, 201, 298, 341.
CAUBLOT (F.). *Thèse de Paris* (A. Legrand), 1923, p. 75.
ID. *C. R. Soc. Biol.*, vol. 90, 1924, p. 622.
COURCOUX, PHILIBERT e CORDAY. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, Paris, vol. 46, 1922, pp. 1151.
DAVINSON (W. C.). *Am. J. Dis. Children*, vol. 23, 1922, p. 531.
ID. *J. Bact.*, vol. 7, 1923, pp. 475, 491.
DOERR (R.). *Klin. Wochenschr.*, vol. 1, 1922, pp. 1489, 1537; vol. 2, 1923, p. 909.
DOERR (R.) e ZDANSKI. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.*, vol. 100, 1923, p. 79.
DALSACE (R.). Thèse de Paris. *La Sémaine dentaire*, edit., Paris, 1925, pp. 89.
ELIAVA (G.) e POZERSKI. *C. R. Soc. Biol.*, vol. 84, 1921, p. 708; vol. 85, 1921, p. 139.
FEIJGIN (B.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 89, 1923, pp. 381, 1383; vol. 90, 1924, pp. 106, 1200, 1202; vol. 92, 1925, pp. 528, 1530; vol. 93, 1925, pp. 365, 1396.
FLU (P. C.). *Centralbl. f. Bakt., I. O.*, vol. 90, 1923, pp. 362, 374.
GILDEMEISTER (E.) e HERZBERG. *Centralbl. f. Bakt., I. O.*, vol. 91, 1924, pp. 12, 228; vol. 93, 1924, p. 402.
GJORUP (E.). *Acta med. Scandin.*, suppl. vol. 7, 1924, p. 365.
GRATIA (A.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 84, 1921, pp. 275, 750, 751, 753; vol. 85, 1921, pp. 25, 251; vol. 89, 1923, pp. 821, 824, 825; vol. 92, 1925, p. 465; vol. 93, 1925, pp. 451, 461.
GOUGEROT (H.) e PEYRE. *Bull. Soc. franç. derm. et syph.*, vol. 31, 1924, p. 420.
D'HERELLE (L.). *C. R. Ac. Sciences*, vol. 165, 1917, p. 373; vol. 167, 1918, p. 970; vol. 168, 1919, p. 631; vol. 169, 1919, p. 932; vol. 170, 1920, p. 72; vol. 172, 1921, p. 99.
ID. *C. R. Soc. Biol.*, vol. 81, 1918, p. 1160; vol. 82, 1919, p. 1237; vol. 83, 1920, pp. 97, 247, 1318, 1320; vol. 84, 1921, pp. 329, 382, 535, 863, 908; vol. 86, 1922, pp. 360, 477, 663; vol. 88, 1923, pp. 407, 723; vol. 90, 1924, pp. 27, 481; vol. 93, 1925, p. 509.
ID. *Presse Médicale*, vol. 29, 1921, p. 463.
HAUDUROY (P.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 87, 1922, pp. 964, 966, 1089; vol. 88, 1923, pp. 59, 1084; vol. 89, 1923, pp. 791, 875; vol. 90, 1924, pp. 290, 1463; vol. 91, 1924, pp. 1209, 1325; vol. 92, 1925, p. 1442; vol. 93, 1925, p. 100.
HAUDUROY (P.) e ARSIMOLES. *Progrès méd.*, vol. 36, 1923, p. 61.
HERZBERG (K.). *Centralbl. f. Bakt., I. O.*, vol. 93, 1924, p. 165.
HEDERSHEE (D.) e WOLFF. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, vol. 68, 1924, p. 2706.
IZAR (G.). *Ac. Gioemia d. sc. nat.* in Catania, 7 marzo, 1921.
JANSEN (J.) e WOLFF. *Centralbl. f. Bakt., I. O.*, vol. 90, 1923, pp. 6, 41.
ID. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*. vol 67, 1, 1923, p. 2107; II, p. 147.
JONESCO-MIHAIESTI (C.). *J. exp. Med.*, vol. 40, 1924, p. 317.
JAUMAIN (D.). *C. R. Soc. Biol*, vol. 87, 1922, p. 790.
KABESHIMA (T.). *C. R. Ac. Sciences*, vol. 169, 1919, p. 1061; vol. 170, 1920, p. 71.
ID. *C. R. Soc. Biol.*, vol. 83, 1920, pp. 219, 471.
KRAUS (R.) e GOMEZ. *Brazil med.*, vol. 36, 1922, p. 267.
KRAUS (R.) e MARAIS. *Brazil med.*, vol. 36, 1922, p. 227.
KUTTNER (A.-G.). *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, vol. 18, 1921, pp. 158, 222.

LISBONNE e CARRÈRE. *C. R. Soc. Biol.*, vol. 86, 1922, p. 569; vol. 87, 1922, p. 1011; vol. 88, 1923, p. 724; vol. 89, 1923, p. 865; vol. 90, 1924, p. 265
MAISIN (J.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 84, 1921, pp. 467, 468, 755.
ID. *Arch. internat. Pharmacod.*, vol. 26, 1922, p. 215.
MAITLAND (H.-B.). *Brit. J. exp. Path.*, vol. 3, 1922, p. 173.
MARCUSE (K.). *Deutsche med. Wochenschr.*, vol. 50, 1924, p. 334.
ID. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.*, 1924, p. 206.
MEISSNER (G.). *Centralbl. f. Bakt., I. O.*, vol. 91, 1924, pp. 149; vol. 92, 1924, p. 424; vol. 93, 1924, p. 489.
M' KINLEY (E.-B.). *J. Lab. a. Clin. Med.*, vol. 8, 1923, p. 185.
ID. *Arch. Int. Med.*, vol. 32, 1923, p. 899.
NAKAMURA (O.). *Arch. f. Hyg.*, vol. 92, 1923, p. 61.
ID. *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 36, 1923, pp. 86, 322.
OKUDA (S.). *Arch. f. Hyg.*, vol. 92, 1923, p. 109.
OTTO (R.). *Centralbl. f. Bakt., I O.*, vol. 89, 1922-23, p. 204.
OTTO (R.) e MUNTER. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt*, vol. 100, 1923, p. 402.
OTTO (R.), MUNTER e WINKLER. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.*, vol. 96, 1922, p. 118.
OTTO (R.) e WINKLER. *Deutsche med. Wochenschr.*, vol. 48, 1922, p. 383.
PEREIRA (O). Tesi, Porto Alegre (Lib. de Globo), 1924.
PHILIBERT e HAUDUROY. *Rev. Path. comparée*, n. 240, 5 dic. 1923.
PICO (C. E.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 86, 1922, p. 1106; vol. 87, 1922, pp. 685, 687, 826, 836.
ID. *Rev. Asoc. med. Argentina*, vol. 35, 1922, pp. 220, 268, 860; vol. 37, 1924, p. 68.
ID. *Semana med.*, vol. 29, 1922, pp. 415, 448, 675.
POLETTINI (B.). *Pathologica*, vol. 14, 1922, p. 157.
PUNTONI (V.). *Ann. d'Igiene*, vol. 30, 1920, p. 643; vol. 31, 1921, p. 250.
PRAUSNITZ (K.-C.). *Centralbl. f. Bakt., I. O.*, vol. 89, 1922, p. 187.
ID. *Klin. Wochenschr.*, 1923, p. 2007.
PRAUSNITZ (K.-C.) e FIRLE. *Centralbl. f. Bakt., I. O.*, vol. 93, 1924, p. 148.
PUTTER (E.) e VALLEN. *Klin. Wochenschr.*, 1923, pp. 339, 1072.
RICHET, AZERAD e DELARUE. *Bull. Soc. med. hôpitaux de Paris*, vol. 40, 1924, p. 838.
SCHEIDEGGER (E.). *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.*, vol. 99, 1923, p. 403.
SCHUURMANN (C.-J.). *Centralbl. f. Bakt., I. O.*, vol. 95, 1925, p. 97.
SEIFFERT (W.). *Klin. Wochenschr.*, vol. 1, 1922, p. 2547; vol. 2, 1923, pp. 1049, 1479.
ID. *Med. Klin.* vol. 18, 1922, pp. 997, 1093, 1121; vol. 19, 1923, p. 833.
ID. *Centralbl. f. Bakt., I. O.*, vol. 89, 1922-1923, p. 195.
SCHLOSSBERGER (H.). *Zentralbl. f. Haut. u. Geschlechtskr.*, vol. 4, 1922, p. 401.
SURANY (L.) e KRAMAR. *Monatschr. f. Kinderheilk.*, vol. 26, 1923, p. 392; vol. 28, 1924, p. 330.
SMITH (J.). *Brit. Med. J.*, II, 1924, p. 47.
TOMASELLI (C.). Una brochure (A. Cordani, ed.), Milano, 1923, pp. 53.
VEDERENNE (R.). Tesi, Paris (Jouve e C.ie), 1922, pp. 38.
WATANABE (T.). *Wien Klin Wochenschr.*, vol. 34, 1921, p. 5; vol. 35, 1922, pp. 53, 603.
ID. *Arch. f. Hyg.*, vol. 92, 1923, p. 1.
WEINBERG (M.) e AZNAR. C. R. Soc. Biol., vol. 86, 1922, pp. 833; vol. 87, 1922, p. 136.
WOLFF (L.-K.) e JANZEN. C. R. Soc. Biol., vol. 87, 1922, p. 1087.
ID. *Ann. Inst. Pasteur*, vol. 37, 1923, p. 1064.
WOLHMANN (E.). *Ann. Inst. Pasteur*, vol. 39, 1925, p. 789.
WINANS (H. M.). *Texas J. of Med.*, vol. 20, 1925, p. 542.
ZOELLER (C.). *C. R. Soc. Biol.*, vol. 91, 1924, p. 548.
Si consulti ancora:
D'HERELLE (F.). *Le Bactériophage et son comportement.* Deuxième édition. Masson et C.ie, éditeurs, Paris, 1926, pp. 551.
HAUDUROY (P.). *Le Bactériophage de D'Herelle.* Librairie Le François, Paris, 1925, pp. 212.
RIGOBELLO (G.). *Il Batteriofago.* Tipografia Cooperativa, Pavia, 1923, pp. 257.
GJORUP (E.). *Investigations into D'Herelle's Phenomenon.* Arnold Busck, édit., Copenaghen, 1925, pp. 156.

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1° Agosto 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
Prof. F. VANZETTI, direttore.

Su singolari localizzazioni muscolari e gastriche nelle linfoadenosi croniche.

Dott. PINO FOLTZ, aiuto.

Il quadro anatomo-patologico delle linfoadenosi croniche, leucemiche od aleucemiche, pur essendo caratterizzate dalle costanti alterazioni spleno-ghiandolari, si presenta talvolta vario e complesso per la sede che la proliferazione del tessuto linfoide può avere in organi che abitualmente non partecipano al processo iperplastico, come per aspetti morfologici tali da giustificare per la loro singolarità ed estensione dubbi diagnostici, al tavolo anatomico, e possibili confusioni con alterazioni di altra natura.

La presente nota ha lo scopo di richiamare l'attenzione su questi due fatti con l'illustrazione di tre casi; di cui uno dimostra come i linfomi leucemici possano eccezionalmente avere sede nei muscoli volontari, — sede, come vedremo, estremamente rara, — gli altri due invece mettono in luce la possibilità che la produzione di tessuto linfoide nella parete gastrica possa simulare un aspetto neoplastico, traducentesi in un caso in grosse vegetazioni polipose in corrispondenza della regione del cardias e nell'altro in una vasta ulcera della regione pilorica con margini infiltrati, duri e rilevati e con fondo pure diffusamente infiltrato come siamo soliti osservare nelle ulceri cancerose.

La diagnosi di linfoadenosi, particolarmente in quelle forme a decorso aleucemico, senza il caratteristico reperto ematologico, può allora costituire un compito non facile al tavolo anatomico e clinicamente quasi insormontabile. Per questo ho creduto opportuno comunicare i tre casi capitati alla mia osservazione, e che, se da una parte portano un contributo alla conoscenza del quadro anatomico e della patogenesi delle linfoadenosi, richiamano d'altra parte l'attenzione del medico su insoliti quadri sintomatologici, che rendono sempre più ardua la diagnosi di linfoadenosi delle forme a decorso aleucemico.

Il primo caso di multipli linfomi intramuscolari riguarda un uomo di 52 anni (M. L.) affetto da linfoadenosi aleucemica cronica.

All'autopsia, eseguita il 22 dicembre 1924 presso l'Ospedale Martini, dove l'individuo era stato accolto in gravi condizioni solo da pochi giorni, col sospetto di una forma di linfogranulomatosi addominale, si riscontrò il tipico reperto di una linfoadenosi cronica onde mi limito a riassumere in breve i dati macroscopici più salienti: Imponenti edemi agli arti inferiori per trombosi della vena iliaca di ambo i lati. Forte iperplasia di tutte le lnfoghiandole sottocutanee e profonde comprese le mediastiniche, lomboaortiche, ecc., che si presentano come grossi pacchi lobulati di una consistenza fra la duro-elastica e la pastosa, con superficie di taglio d'aspetto lardaceo e di un colorito grigio chiaro. Il midollo osseo dello sterno e delle coste è di un colorito grigiastro, fluido, abbondante. Rigonfiamento torbido della muscolatura cardiaca. Aderenze pleuriche totali a destra. Polmoni aereati e soffici.

Nell'addome in corrispondenza della fossa iliaca sinistra con estensione anche al piccolo bacino e alla fossa iliaca destra esisteva una enorme massa bernoccoluta che raggiungeva il volume di una testa di feto a termine, del peso di gr. 3400. Tale massa di forma irregolare era costituita da un tessuto di consistenza pastosa, di aspetto lardaceo e di un colorito grigio con zone emorragiche.

La milza di gr. 1200 presentava notevole ingrossamento dei follicoli linfatici: la polpa di un colorito grigio roseo era abbondante.

Nel fegato di gr. 2300 si rilevava una evidente infiltrazione periacinosa, di colorito grigiastro.

I reni aumentati di volume e di peso presentavano nella sostanza corticale delle strie biancastre per infiltrazione intercanalicolare.

A carico del tubo digerente da notare una notevole tumefazione midollare di tre placche del Peyer che raggiungevano lo spessore di 8-9 mm. sul piano della mucosa dell'ileo.

In questo tipico quadro di linfoadenosi aveva maggiormente colpito la nostra attenzione un insolito reperto riguardante gli arti superiori. Questi già dall'esame esterno ci erano apparsi alquanto deformi per la presenza di nodosità multiple, di una consistenza pastosa, di varia grandezza, da quella di una nocciola a quella di un mandarino, che facevano corpo col ventre muscolare del bicipite e del tricipite del braccio, e dei flessori superficiali per l'avambraccio. La cute sovrastante non presentava alcuna alterazione degna di nota: essa era scorrevole, non ispessita, nè infiltrata. Il grasso sottocutaneo in discreta quantità presentava caratteri normali: in una parola i rapporti fra i suddetti muscoli ed i tessuti circostanti apparivano del tutto regolari. Praticando un taglio a tutto spessore nel ventre muscolare si notava in alcune aree la scomparsa completa del colorito roseo e della normale tessitura a fibra del muscolo: esso era sostituito in gran parte da un tessuto variegato per l'alternarsi di zone di un colorito biancastro, grigio-chiaro, d'aspetto lardaceo, con altre di colorito rosso vivo emorragico. Alla periferia del nodo si notava ancora conservata la struttura muscolare: però anche nelle parti più periferiche con una lente di ingrandimento si poteva vedere tra i fasci muscolari

delle linee di infiltrazione per parte di un tessuto che aveva i caratteri descritti per le zone chiare. Il periostio e le ossa erano integri.

Questo il reperto dei muscoli bicipite e tricipite d'ambo i lati: lo stesso reperto presentavano i muscoli flessori superficiali dell'avambraccio.

Da informazioni assunte dai famigliari ci risulta che il paziente era stato ricoverato a varie riprese e per parecchi anni di seguito nella Clinica Propedeutica, ove era stato riconosciuto affetto da una linfoadenosi. Il caso fu pure oggetto di rilievi clinici in una lezione del prof. Ceconi. La malattia aveva esordito nel 1914, ben 12 anni fa con tumefazione delle linfoghiandole inguinali, cui progressivamente era seguito un ingrossamento delle principali stazioni linfatiche sottocutanee, epato splenomegalia, e, recentemente, la presenza di una grossa intumescenza nella fossa iliaca di sinistra con compressione e trombosi dei vasi degli arti inferiori e con le conseguenze di tale disturbo di circolo. Il reperto ematologico ripetuto con grande costanza dai medici curanti per tutto il decorso della malattia fu sempre negativo; tanto che da principio, quando l'ammalato non presentava che una modesta tumefazione delle ghiandole inguinali, la diagnosi di una forma di linfoadenosi fu accertata attraverso la biopsia di una linfoghiandola inguinale.

Nel cronico decorso della malattia uno strano reperto aveva colpito l'attenzione dei medici. Fin dall'estate del 1921 il paziente aveva notato l'insorgere di insolite tumefazioni a carico dei muscoli degli arti superiori e precisamente di quelli della faccia anteriore delle braccia e dei flessori superficiali dell'avambraccio.

In corrispondenza di tale regione la cute non presentava alcuna alterazione degna di nota: essa era elastica, scorrevole sui piani sottostanti e solo leggermente tesa e meno facilmente sollevabile in pieghe. La tumefazione dava alla palpazione un senso di pastosità; senso che permaneva anche quando si invitava il paziente a contrarre i muscoli. Successivamente altre localizzazioni muscolari presentanti gli stessi caratteri si erano notate sulla coscia destra in corrispondenza della sua parte laterale, al III° superiore, e della gamba dello stesso lato, lungo la faccia posteriore, tra il III° medio e il III° superiore.

Tali tumefazioni muscolari presentarono nel decorso della malattia un fenomeno degno di rilievo: quello di ridursi di volume sotto la applicazione dei raggi X; ben presto però si riproducevano.

Per brevità tralascio di riferire il reperto istologico dei vari organi macroscopicamente lesi: essi non presentavano che diffusi infiltrati (reni e fegato) e numerosi nodi leucemici a tipo linfatico (milza). Le linfoghiandole rivelarono le caratteristiche alterazioni delle linfoadenosi.

Credo invece opportuno fare una particolareggiata descrizione delle alterazioni microscopiche presentate dai muscoli del braccio e dell'avambraccio, di cui già ho rilevato i caratteri esterni. In numerosi preparati di sezioni eseguite in corrispondenza dei nodi descritti nel ventre muscolare si riscontra una struttura costante. Osserviamo che il tessuto muscolare è scomparso cosicchè di esso non esiste in tali parti traccie. Le zone che all'esame esterno presentavano un aspetto lardaceo e un colorito grigio roseo, risultano costituite da un accumulo di elementi piccoli, rotondeggianti con scarsissimo protoplasma basofilo, con grosso nucleo, la cui cromatina disposta in blocchi si colora intensamente, così da identificarsi agevolmente per linfociti. Oltre a questi elementi che sono i costituenti principali delle zone grigiastre si notano altre due varietà di cellule: le une con protoplasma pure basofilo, ma molto scarso, spesso ridotto ad un sottile alone periferico, con un nucleo più intensamente colorabile e con cromatina disposta più nettamente in blocchi (prolinfociti); le altre più grandi di forma ovale o rotondeggiante, con protoplasma abbondante, pure intensamente basofilo, privo di granulazioni e nucleo provvisto spesso di 1 qualche volta 2 nucleoli, con cromatina disposta più omogeneamente a piccoli blocchi (linfoblasti). Alle zone che all'esame esterno apparivano di un colorito rosso vivo corrispondono focolai emorragici costituiti da accumuli di eritrociti abbastanza ben conservati.

L'origine di tale emorragia veniva chiarita dalle alterazioni che si riscontrano a carico delle pareti vasali, soprattutto nelle vene. Il tessuto lin-

foadenoide ha infiltrato ed invaso le pareti vasali ed in qualche punto ne ha prodotto la rottura permettendo così la fuoriuscita del sangue. Si spiegano con tale meccanismo le lacune sanguigne più sopra ricordate e corrispondenti a quelle zone rosse emorragiche descritte all'esame esterno.

Questo il reperto che si riscontra nelle numerose sezioni eseguite in corrispondenza dei nodi descritti nel ventre muscolare. Passando verso la parte periferica del nodo, al confine con il tessuto apparentemente sano, vediamo che in qualche punto la struttura del muscolo va man mano ricostituendosi.

A piccolo ingrandimento, come si rileva dall'annessa figura 1, si nota che nella zona confinante con i suddescritti nodi il tessuto leucemico ha largamente infiltrato ed invaso i fasci muscolari: le fibre appaiono dissociate e frammentate e spesso ridotte in blocchi informi, che si colorano omogeneamente ed intensamente con i colori acidi. Invece nelle parti più periferiche



FIG. 1.

del muscolo esistono ancora delle fibre muscolari integre nella loro continuità. A più forte ingrandimento e con opportune colorazioni (ematossilina ferrica di Heidenhain) tali fibre si presentano con struttura fibrillare poco evidente e prive della caratteristica striatura trasversale. I nuclei del sarcolemma sono ben conservati.

La produzione intramuscolare di tessuto leucemico sia nella forma linfoide che nella mieloide costituisce un reperto eccezionalmente raro. Nella forma mieloide esiste l'osservazione di Frugoni di mieloma intramuscolare della regione glutea sinistra con formazione secondaria di vasto ematoma. Nella forma linfoide i trattatisti (Naegeli, Banti, Ferrata, Foà, Kaufmann, ecc.) accennano appena alla rara possibilità che possa riscontrarsi tessuto linfoide nei muscoli volontari per propagazione da linfomi della pelle (Pinkus) ma non riferiscono di produzioni autoctone intramuscolari di tessuto linfoide. Di queste le mie indagini bibliografiche ne hanno rivelato un caso descritto da Arning; quello di Pinkus non può essere interpretato come linfoma intramuscolare leucemico d'origine autoctona, essendo in rapporto, come vedremo, con un linfoma cutaneo propagatosi poi fra i fasci muscolari sottostanti.

Nel caso di Arning si trattava di una ragazza con sindrome di linfoadenosi aleucemica cronica. La paziente, oltre alle classiche manifestazioni di

tale processo aveva presentato delle formazioni d'aspetto tumorale sulla parte estensoria radiale e ulnare dell'avambraccio: formazioni che alla palpazione sembravano far corpo coi fasci muscolari. Praticata una incisione si potè mettere in evidenza un tumore bernoccoluto sporgente sopra il ventre muscolare, d'un colorito biancastro. Tale formazione non era circoscritta in quanto il tessuto neoformato infiltrava il tessuto muscolare. L'esame microscopico dimostrò che il sospettato tumore era un linfoma leucemico, che infiltrando il tessuto muscolare, aveva provocato qua e là la frammentazione delle fibre e la loro distruzione.

Il caso descritto da Pinkus non riguarda un linfoma leucemico intramuscolare primitivo, bensì un fatto secondario: una diffusione cioè alle fibre muscolari sottostanti di infiltrato leucemico, che primitivamente aveva colpito la cute. Si trattava di un uomo affetto da una linfoadenosi cronica che aveva presentato diffusi infiltrati di tessuto linfoide alla cute del viso, sopratutto al naso ed al ciglio destro. Praticate delle sezioni in corrispondenza del ciglio colpito si potè notare che l'infiltrato leucemico, dopo aver invaso tutti gli strati della cute, si era esteso al tessuto sottocutaneo ed in qualche punto alle sottostanti fibre muscolari dei muscoli mimici. In questo caso quindi non si può parlare di produzione autoctona, ma di diffusione per continuità dell'infiltrato leucemico nel tessuto muscolare.

Nella nostra osservazione non vi è dubbio che i suddescritti linfomi debbano considerarsi di origine autoctona, originati direttamente, cioè dal connettivo intramuscolare: le alterazioni regressive descritte a carico delle fibre muscolari denotano che il muscolo era stato invaso passivamente. Nel nostro caso, come abbiamo rilevato, mancano proliferazioni di tessuto linfogeno in corrispondenza della pelle e del periostio, nè d'altra parte è sostenibile l'ipotesi che il tessuto linfoide potesse provenire dalle linfoghiandole esistenti lungo il cordone neurovascolare del braccio per varie ragioni, e cioè: per la sede dei linfomi, situati nel ventre muscolare e non alla periferia, dove la struttura del muscolo, invece, era ancora conservata, e per la forma che non ripeteva quella delle linfoghiandole.

Le altre due osservazioni riguardano la produzione di linfomi gastrici che vanno segnalati sia per il grande volume raggiunto, sia per la possibilità di errori diagnostici in confronto di una forma neoplastica.

Il primo caso interessa un uomo di 59 anni (S. V., da Torino), che ricoverato in Ospedale con diagnosi di cirrosi epatica era venuto a morte dopo qualche giorno con fenomeni di debolezza cardiaca.

Risulta dall'anamnesi che il paziente è stato sempre un forte bevitore, e che da qualche anno andava soggetto a debolezza generale, con inappetenza, dimagramento, provocando ogni richiesta di sforzo fisico, dispnea intensa e tachicardia. Tali disturbi si accompagnavano anche ad un senso di peso all'addome, in corrispondenza della regione epigastrica con bruciori e dolori allo stomaco. Nonostante ciò pare che il paziente abbia potuto in parte dedicarsi egualmente al suo lavoro. Da un mese però ha notato una tumefazione progressiva dell'adodme e consecutivamente un accentuarsi della dispnea, per cui si decise a richiedere ricovero in Ospedale. All'atto della sua accettazione il paziente presentava un profondo deperimento, con pallore della cute, l'addome fortemente sporgente per un versamento liquido nel cavo peritoneale, una moderata tumefazione di tutte le linfoghiandole delle stazioni linfatiche sottocutanee (cervicali, ascellari, inguinali). L'esame del sangue non rivelò nulla di particolarmente degno di nota. In base alla sintomatologia riferita e dai dati dell'esame obbiettivo, il medico aveva posto la diagnosi di cirrosi epatica. Tale diagnosi sarebbe stata in parte confermata dai risultati di una paracentesi che diede esito a 3-4 litri di liquido limpido, siero-citrino, presentante i caratteri del semplice trasudato. L'ammalato venne a morte con fenomeni di debolezza cardiaca.

In riassunto, i dati riscontrati al tavolo anatomico, facevano rilevare: sviluppo scheletrico regolare; muscoli atrofici e flaccidi; scarso il pannicolo adiposo; le linfoghiandole cervicali, inguinali e ascellari si presentano discretamente ingrandite e alquanto più consistenti della norma: alla superficie di taglio si mostrano tumide, succose, di un colorito grigio-roseo.

Cuore con muscolatura flaccida, in degenerazione torbido-grassa.

Polmoni con circoscritta sclerosi della pleura apicale. Del resto soffici ed aereati. Le linfoghiandole peribronchiali e peritracheali sono pur esse alquanto aumentate di volume e presentano gli stessi caratteri descritti per quelle delle stazioni linfatiche sottocutanee.

Nell'addome esiste una notevole quantità (5 o 6 litri) di liquido limpido siero-citrino.

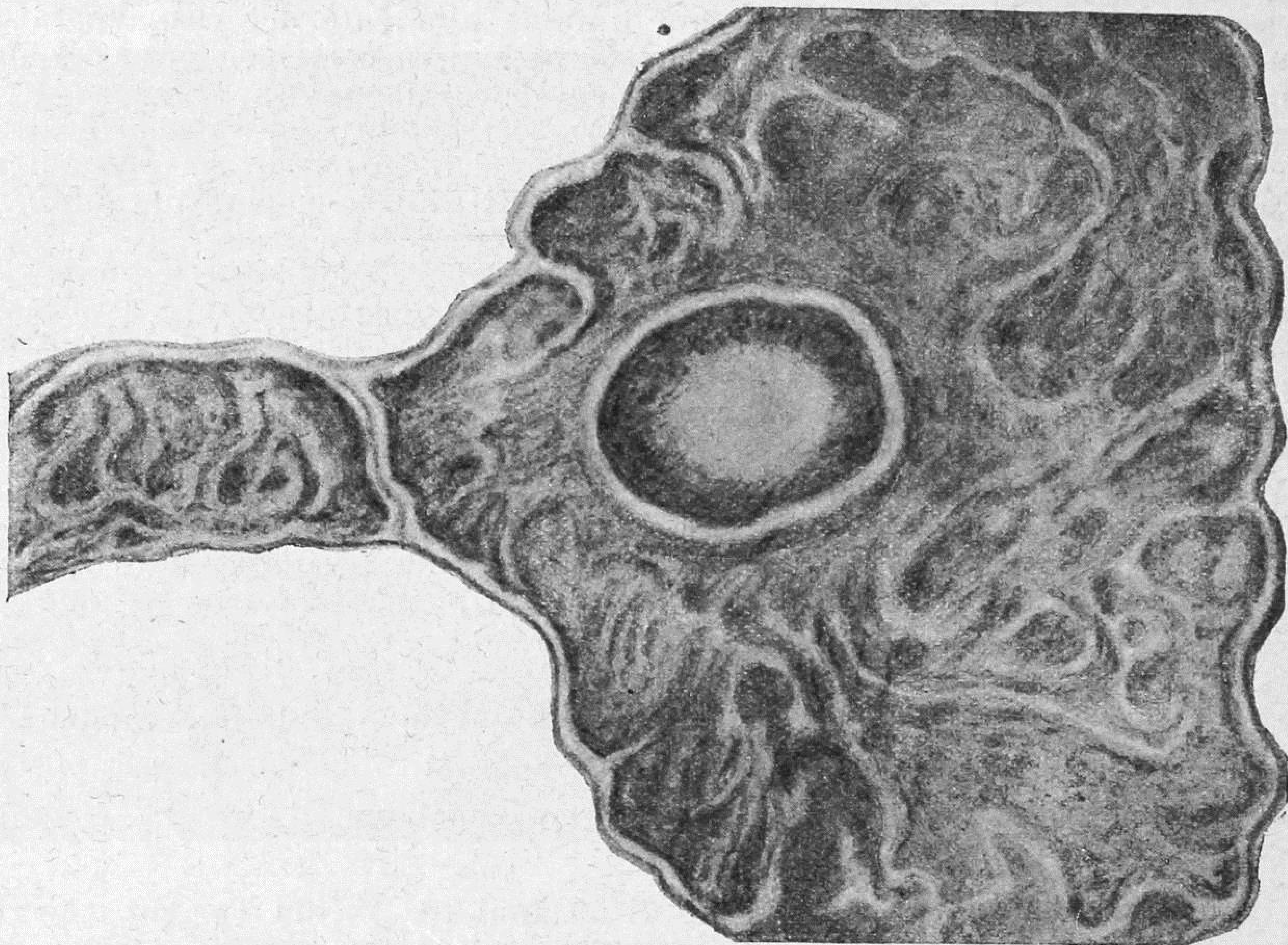


Fig. 2.

La milza è aumentata di volume e di peso (gr. 420), e di consistenza. Alla superficie di sezione si nota che i follicoli linfatici sono molto evidenti, e alquanto voluminosi: la polpa di un colorito grigio roseo è abbondante.

Le linfoghiandole mesenteriche e lomboaortiche sono notevolmente ingrossate e riunite in grossi ammassi di cui alcuni raggiungono il volume di una arancia e anche più: al taglio si presentano di un colorito roseo e succoso.

I reni macroscopicamente pare che presentino solo note di degenerazione grassa.

All'apertura dello stomaco la mucosa presenta in corrispondenza della regione pilorica alla distanza di 20 mm. circa dall'anello pilorico una vasta ulcerazione ovalare estendentesi lungo la grande curvatura, della lunghezza di 45-50 mm. e della larghezza di 30-35 mm.

Tale ulcerazione ha i margini notevolmente rilevati, di consistenza duro-elastica, con fondo leggermente irregolare, deterso, biancastro, pure consistente. Praticata una incisione a tutto spessore in corrispondenza della ulcerazione si rileva che il fondo ed i margini non presentano più la struttura della parete gastrica e sono infiltrati da un tessuto biancastro lucido consistente. Il corpo ed il fondo dello stomaco non presentano alterazioni degne

di nota. I gangli linfatici perigastrici sono ingrossati, tumidi e d'un colorito grigio-roseo.

L'intestino è macroscopicamente integro.

Il fegato è diminuito di volume e di peso (gr. 1350), la superficie esterna non è liscia, ma alquanto irregolare per la presenza di piccole e numerose rilevatezze che sporgono sotto il periepate. All'ilo esistono linfoghiandole notevolmente ingrossate, che circondano e comprimono i vasi del fegato, e che presentano gli stessi caratteri già descritti per le ghiandole delle altre stazioni linfatiche. Alla superficie di taglio il parenchima appare alquanto granuloso per la presenza di piccoli nodi miliariformi, di un colorito biancastro.

L'esame degli altri organi risultò negativo.

Un'esatta valutazione diagnostica delle varie alterazioni riscontrate al tavolo anatomico rappresentava in questo caso, nell'assenza di una precisa storia clinica, un compito arduo, giacchè se da una parte le alterazioni rilevate a carico di tutto il sistema linfatico giustificava il sospetto d'una affezione sistematica di detto tessuto, quale una forma di linfoadenosi cronica, dall'altra il maggior grado di intensità con cui alcune stazioni linfatiche (mesenteriche e lomboaortiche) avevano reagito in una alla ulcerazione neoplastiforme dello stomaco potevano indirizzarci su un'altra interpretazione diagnostica.

Pur tenendo presente che i caratteri della ulcerazione gastrica erano tali da simulare un tumore primitivo dello stomaco, tale ipotesi ci parve la meno accettabile per l'iperplasia generalizzata dell'apparato linfatico. Ci parve logico invece la discussione diagnostica tra una linfoadenosi con partecipazione al processo iperplastico dello stomaco e del fegato, o una linfogranulomatosi addominale con localizzazioni gastrica e splenoepatica. Mancavano però anche nelle linfoghiandole più colpite le aree di degenerazione ialina e caseosa come si è soliti osservare nella forma linfogranulomatosa. Per cui fummo indotti a formulare la diagnosi di una linfoadenosi leucemica. La quale in questo caso aveva certamente assunto un singolare quadro anatomico sia per l'aspetto neoplastiforme della lesione gastrica, come per il vario grado di intensità con cui le linfoghiandole avevano partecipato al processo iperplastico. La sindrome ascitica, che aveva indotto l'osservazione clinica a formulare la diagnosi di cirrosi di Laennec, riconosceva in questo caso quale fattore genetico l'ostacolo alla circolazione portale per la presenza del pacco di linfoghiandole all'ilo del fegato e di numerosi linfomi negli spazi portobiliari.

Strisci di midollo e delle linfoghiandole eseguiti subito dopo l'autopsia, come pure l'esame istologico dei vari organi macroscopicamente più lesi, non fecero che confermare la diagnosi macroscopica. Sezioni di milza e di numerose linfoghiandole prese in varie stazioni linfatiche dimostrarono un grave pervertimento della struttura istologica delle linfoghiandole trasformate in ammassi linfocitari, ed una notevole iperplasia di cellule linfatiche dei follicoli splenici con invasione nella polpa.

Il fegato presenta numerosi linfomi leucemici negli spazi portobiliari. Tali cumuli di linfociti talvolta raggiungono un volume maggiore di quello che presentano gli acini epatici che restano per la loro presenza compressi e deformati nel loro aspetto morfologico. In alcuni la vena centrale è spostata lateralmente. A carico dello stroma si rileva una moderata iperplasia dei fasci interacinosi, mentre la tela interacinosa è integra. Le cellule epatiche sono atrofiche.

Venendo all'esame istologico dello stomaco, che, in questo caso, particolarmente interessava per chiarire la natura dell'ulcerazione pilorica, fu possibile dimostrare, in corrispondenza del fondo dell'ulcerazione, la presenza di numerose piccole cellule rotonde con i caratteri proprii dei linfociti, mentre mancava lo strato ghiandolare della mucosa. Tale tessuto linfogeno ha invaso la *muscolaris mucosae* interrompendone, in qualche punto, la continuità, e le altre tuniche della parete gastrica. La sottomucosa è completamente infiltrata; così pure la tunica muscolare, i cui fasci di fibre sono dissociati da grossi ammassi o striscie di linfociti. Numerosi sono pure i linfomi sottosierosi. I vasi, ed in special modo le vene, per l'azione compressiva su di essi esercitata dall'infiltrato linfogeno presentano delle deformazioni del loro lume che ne risulta ristretto, talvolta anche in grado notevole.

Praticando, poi, delle sezioni in corrispondenza dei margini dell'ulcerazione si rileva nel lasso connettivo della tunica propria della mucosa un'ancora più abbondante infiltrazione linfocitaria che invade anche la *muscolaris mucosae* provocandone qua e là l'interruzione. Lo strato ghiandolare è sollevato e disteso ed i tubuli ghiandolari, ancora ben conservati verso la parte più esterna del bordo dell'ulcerazione, sono compressi e si fanno necrotici verso la parte più interna che guarda l'ulcerazione. Anche in questo punto l'esame istologico ha dimostrato la presenza di numerosi linfomi nelle altre tuniche costituenti la parete gastrica. Sezioni di stomaco praticate in altri punti lontani dalla ulcerazione non hanno fatto rilevare altro che scarsi e piccoli linfomi ora sottosierosi, ora sottomucosi: ma si trattava sempre di focolai piccoli ed isolati.



FIG 3.

***

La seconda osservazione di linfomi gastrici fu riscontrata in un uomo di 48 anni (R. L.), che aveva presentato la classica sintomatologia ed un reperto anatomo-isto-patologico proprio della linfoadenosi leucemica cronica, onde non mi trattengo a descriverlo limitandomi a riferire il reperto che più ci interessa, quello dello stomaco.

In questo caso all'apertura dello stomaco, noi abbiamo riscontrato, come risulta dalla fotografia (fig. 3) in corrispondenza della regione cardiaca e della parte più alta del fondo, la presenza di grosse vegetazioni polipose e di spesse pieghe che non si riusciva a far scomparire con la trazione.

Verso l'orifizio esofageo si notano nodi multipli, due dei quali, i più voluminosi, raggiungono rispettivamente la grandezza di una noce l'uno, e di una nocciola l'altro, e si presentano circoscritti, fortemente rilevati (30-40 mm.) di consistenza pastosa; in corrispondenza del fondo, invece, la mucosa è sollevata in pieghe, ampie, spesse (20-25 mm.) fortemente rilevate, consistenti, che seguono il decorso della piccola curvatura dello stomaco. Tanto nelle for-

mazioni polipose come nelle pieghe la mucosa non è scorrevole sulla sottomucosa. Praticando un taglio a tutto spessore della parete gastrica riscontriamo che i suddetti nodi e pieghe come pure tanti altri piccoli nodi rilevabili qua e là sono costituiti da un tessuto grigiastro omogeneo, di aspetto lardaceo.

Queste le alterazioni più salienti che presentava lo stomaco in corrispondenza della regione cardiaca e della parte più alta del fondo. Il rimanente della mucosa gastrica si presentava liscio e regolare con carattere normale, per quanto riguarda lo spessore e la consistenza. L'esame microscopico ha dimostrato che i suddescritti nodi e pieghe erano dati dalla presenza nello spessore della parete gastrica di cumuli di piccole cellule rotondeggianti con carattere di linfociti. Tali elementi si disponevano in prevalenza nello spessore della sottomucosa sollevando la mucosa e attraversando la *muscolaris mucosae* che veniva interrotta nella sua continuità, con linee di infiltrazione nella tunica propria della mucosa stessa. Lo strato ghiandolare, in genere ben conservato in corrispondenza delle formazioni polipose più grosse, era fortemente stirato e l'epitelio si presentava in preda a processi degenerativo-necrotici. La tunica muscolare, invece, pur presentando scarsi focolai di linfociti, in complesso, risultava mediocremente infiltrata. Numerosi invece e diffusi gli ammassi linfocitari sottosierosi.

La partecipazione, in genere, dell'apparato digerente al processo iperplastico delle linfoadenosi, secondo la letteratura, dovrebbe costituire un reperto piuttosto raro. Si tratta però, come opportunamente rileva l'Hoffmann, di reperti incerti, riferiti accidentalmente, per la maggior parte non completamente studiati; soltanto in pochi casi esistendo il controllo dell'esame microscopico. Mancano, pertanto, delle ricerche sistematiche intese a stabilire la frequenza della partecipazione del canale digerente al processo delle linfoadenosi. A prescindere dai lievi gradi di iperplasia dell'apparato linfatico dell'intestino, poco caratteristici e spesso macroscopicamente poco evidenti, la produzione di linfomi leucemici nell'apparato digerente costituisce un reperto poco frequente. L'Hoffmann in dieci anni ha potuto raccoglierne soltanto cinque casi. L'esame della letteratura, d'altra parte, ci insegna che tale produzione si riscontra con frequenza maggiore nelle forme a decorso acuto (Hinterberg). In nove casi, raccolti da Müllern e Grossmann, si riscontrarono manifestazioni gastro-intestinali in sei casi, di cui quattro per il loro decorso e pel reperto ematologico ed anatomo-patologico, risultarono forme acute, con localizzazioni in due casi nello stomaco ed in quattro nell'intestino.

Dalla letteratura risulta, pure, che la produzione di linfomi leucemici non riconosce sedi di predilezione in nessuno dei vari segmenti del canale digerente.

Pur tuttavia, da una statistica raccolta da Hoffmann fra i casi più caratteristici e certi risulta che su venticinque affezioni leucemiche del canal digerente, lo stomaco era interessato nove volte, il colon quindici volte, l'intestino tenue dodici, ed il duodeno tre volte. In ordine di frequenza quindi lo stomaco, secondo i su riferiti dati statistici occuperebbe il terzo posto.

La presenza di linfomi leucemici nello stomaco viene nel maggior numero dei casi rivelato al tavolo anatomico, come reperto accidentale (Hoffmann, Müllern e Grossmann, Marchand, ecc.). Si tratta generalmente, a somiglianza di quanto avviene nell'intestino, di piccoli nodi, disseminati, di grandezza varia fino a quella di una nocciola, ricoperti da mucosa integra; oppure di ispessimenti diffusi della parete gastrica. Talvolta però la produzione di lin-

fomi nello stomaco può dar luogo a fenomeni sintomatologici che specialmente in quei casi di linfoadenosi a decorso aleucemico possono tradire manifestazioni morbose d'altra natura. Intendiamo con ciò riferirci non a quei reperti sintomatologici dovuti ad alterazioni secondarie che si osservano nel corso di linfoadenosi a carico del tubo gastro-intestinale, quali emorragie e processi infiammatori, a tipo catarrale, come nei casi di Kribben, e Saundby, o a tipo cruposo, come nel caso di Virchow, ma a quelli in diretto rapporto con la presenza di linfomi leucemici. Tale è il caso pubblicato da Wells e Mayer di linfoadenosi aleucemica, in cui la malattia aveva esordito con vaghi sintomi gastrici, seguìti presto da un profondo e progressivo dimagramento del paziente. L'esame clinico dell'ammalato rilevò una insignificante tumefazione delle linfoghiandole delle stazioni linfatiche sottocutanee ed una massa tumorale nel piloro con dilatazione dello stomaco; per cui si ritenne giustificato porre il quesito diagnostico tra un carcinoma del piloro e una peritonite tubercolare. L'ammalato, sottoposto a gastro-enterostomia, morì di peritonite secondaria. Lo stomaco, all'autopsia, dimostrò in corrispondenza della regione pilorica un inspessimento diffuso delle sue pareti con la presenza, nella mucosa, di multipli linfomi leucemici.

Anche nel caso di Hoffmann pure di linfoadenosi aleucemica in una paziente di 44 anni, si ebbe da principio una sintomatologia di lieve stenosi pilorica per cui venne richiesto un atto operativo: l'ammalata in seguito morì per una grave invaginazione intestinale, dovuta ad un grosso linfoma della lunghezza di circa dieci cm. situato nel tenue, a circa un metro dalla valvola ileo-cecale.

Come le tumefazioni linfomatose dell'intestino, così anche quelle dello stomaco, meno frequentemente però, possono essere sede, secondo gli AA. di emorragie, di processi infiammatori, degenerativo-necrotici, ulcerativi. Vedremo come tali processi regressivi siano però in rapporto al decorso dello stato leucemico, verificandosi in prevalenza nelle forme ad andamento acuto.

Le emorragie sono dovute alla rottura delle pareti vasali per invasione da parte del tessuto linfoide come rilevarono le ricerche di Benda confermate dal Banti. Talvolta, invece di emorragie, possono essere sede di infiammazione: Hansemann ha osservato un caso di infiltrati dello stomaco che, nelle parti profonde, presentavano una reazione infiammatoria a carattere suppurativo. Le alterazioni regressive, nei linfomi gastrici, sono meno frequenti che nell'intestino e dalla bibliografia risultano in rapporto con il decorso acuto della leucemia. Secondo Askanazy sarebbero date da una caduta del rivestimento epiteliale della mucosa intestinale per distensione meccanica provocata dalla presenza della proliferazione linfomatosa, cui segue in un secondo tempo l'azione dei batteri, e del succo gastrico. La caduta dell'epitelio e le alterazioni degenerative-necrotiche secondarie producono la formazione di ulcerazioni che nell'intestino possono assumere l'aspetto di ulceri tifose (Lauenstein) o tubercolari (Virchow), talvolta in numero rilevante (leucemia intestinale di Beyer).

Nello stomaco, tali ulcerazioni sono rare e multiple, pianeggianti piccole comunque dai casi noti risulti che esse sono generalmente in rapporto al decorso acuto delle linfoadenosi. Nel caso di Hinterberger si trattava di una

forma di leucemia acuta, così pure nel caso di Askanazy e di Eichhorst. Quest'ultimo, in un caso di leucemia acuta riscontrò nello stomaco la presenza di piccole ulcerazioni pianeggianti, con fondo biancastro, una delle quali, che aveva margini rilevati, presentava al fondo un vaso trombizzato. Pure trombizzati erano i rami portali e il tronco principale della porta stessa. L'A. crede che la piletrombosi possa essere partita dalle ulcerazioni gastriche. Non sono riferiti però i risultati dell'esame istologico di tali ulcerazioni.

Già Hinterberger aveva del resto richiamato l'attenzione sulla frequenza con cui nelle leucemie acute si riscontravano ulcerazioni nell'intestino. Su questo reperto, controllato da altri, sorse il dibattito circa il rapporto esistente tra la presenza così frequente nelle leucemie acute di ulcerazioni intestinali e la loro etiologia. Le ricerche di Askanazy e di Fraenkel hanno dimostrato che tali ulcerazioni sono dovute ad alterazioni secondarie più frequenti nelle forme di leucemia a decorso acuto per la rapidità forse, secondo Askanazy, della proliferazione linfomatosa.

Da quanto abbiamo esposto risulta come il reperto di ulcerazioni nel decorso di leucemie in corrispondenza della mucosa gastrica sia quasi sempre in rapporto all'andamento acuto della malattia, nè esso assuma mai, per il numero e per i caratteri dell'ulcera, un aspetto neoplastico.

Nel primo caso invece da noi riferito si trattava di una linfoadenosi cronica e l'ulcera rilevata sulla mucosa gastrica era unica, con caratteri tali di forma, di estensione, di sede da simulare una ulcera neoplastica.

Stando all'esame istologico, il processo ulcerato poteva, in questo caso, riconoscere come causa la compressione provocata dal notevole infiltrato linfomatoso della mucosa e sottomucosa sui vasi e lo stiramento meccanico esercitato sullo strato ghiandolare e sul rivestimento epiteliale. Coll'esame microscopico abbiamo, difatti, rilevato che in corrispondenza dei bordi dell'ulcerazione, lo strato ghiandolare fortemente disteso è in preda ad un processo degenerativo-necrotico verso la parte più interna, quella che si continua con l'ulcerazione, mentre verso la parte più esterna, è ancora ben conservato. L'esame istologico ha pure rilevato in corrispondenza dell'ulcerazione un'alterazione a carico dei vasi non certo trascurabile nella valutazione del meccanismo patogenetico di formazione dell'ulcera. Il lume delle arterie e sopratutto quello delle vene appare deformato e ridotto in rapporto alla pressione esercitata sulle pareti vasali dalla vivace proliferazione del tessuto linfoide. Le conseguenze d'un tale disturbo di circolo in una all'azione diretta di compressione meccanica che lo stesso tessuto linfoide ha potuto esercitare sui tuboli ghiandolari può darci la spiegazione del modo di formazione della ulcerazione. Con tutta verosimiglianza, quindi, la patogenesi dell'ulcera dovrebbe riconoscere come elemento causale, da una parte i fenomeni di compressione esercitata sopratutto sui vasi ed anche sull'epitelio e sullo strato ghiandolare dalla notevole proliferazione linfomatosa, dall'altra l'azione del succo gastrico. I tubuli ghiandolari, per l'alterata circolazione del sangue e per la compressione esercitata dalla proliferazione di tessuto linfoide, per azione del succo gastrico sono andati incontro ad un processo di disfacimento necrotico.

Nella seconda osservazione la partecipazione dello stomaco al processo iperplastico della linfoadenosi assumeva un aspetto neoplastiforme a carattere vegetante. E anche in questo caso, come si è visto, in assenza di altri elementi diagnostici, e per la sede e per l'aspetto macroscopico, si poteva giustificare la diagnosi macroscopica di blastoma maligno.

*
* *

Dall'illustrazione di questi due casi si deduce la possibilità che la produzione di tessuto linfogeno in linfadenosi abbia luogo in corrispondenza della parete gastrica e possa assumere un aspetto neoplastiforme ora a carattere vegetante ora ulcerativo.

In questi casi la diagnosi macroscopica può costituire un compito abbastanza arduo, sopratutto quando la localizzazione gastrica rappresenta la lesione più estesa e più grave, anche di fronte a quella presentata dalla milza e dalle linfoghiandole, e quando manca il caratteristico quadro ematologico delle linfoadenosi.

BIBLIOGRAFIA.

1. Arning. *Ein Fall von Pseudoleukaemie mit multiplen Haut-, Schleimhaut un Muskeltumoren.* Deutsche med. Woch., 1891.
2. Askanazy. *Ueber acute Leukaemie und ihre Beziehungen zu geschwürigen Prozesses in Verdauungskanal.* Virchow's Arch., Bd. 173, 1894.
3. Banti. *Trattato di Anatomia patologica,* 1907.
4. Beyer. Inaugural Dissertation. Rostock, 1904.
5. Ceconi. *Leucemia e pseudoleucemia.* (*La diagnosi di linfoadenosi leucemica*). Minerva medica, n. 11, 1922.
6. Eichhorst. *Ueber acute Leukaemie.* Virchow's Arch., Bd. 130, 1892.
7. Ferrata. *Le emopatie.* Soc. ed. Libraria, Milano, 1918-1923.
8. Foà P. *Trattato di Anatomia patologica.* Fasc. I: *Sangue ed organi ematopoietici.* Utet, Torino.
9. Fraenkel. *Ueber acute Leukaemie.* Deut. med. Woch., 1895, n. 39-45.
10. Frugoni. *Di una particolare complicanza della leucemia mieloide.* Riv. Crit. di Clinica medica, anno IX, 1908.
11. Hoffmann. *Ueber Veranderungen des Magens Darmkanales bei Leukaemie und Pseudoleukaemie.* Inaug. Dissert. Halle, 1905.
12. Id. *Ueber klinische Erscheinungen bei gastro-intestinalen Pseudoleukaemie.* Arch. f. klinische Chirurgie, Bd. 82, 1907.
13. Hansemann. Verhandlungen der Berliner med. Gesellschaft, 1892, Bd. 32.
14. Hinterberger. *Ein Fall von acuter Leukaemie.* Deutsche Arch. f. klin. Med., 1891, Bd. 48.
15. Kaufmann. *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.* Leipzig Vereinigung Wissenschaftlicher Verleger, 1922.
16. Kribben. *De Leukaemia.* Inaugur. Dissert. Berlin, 1857. Cit. da Hoffmann.
17. Lauenstein. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1876, Bd. 18.
18. Marchand. *Zwei Fälle von Leukaemie lymphatica.* Münch. med. Woch., 1908, n. 8.
19. Muller u. Grossmann. *Beiträge zur Kenntnis der Primärenkrankungen der hämato poetischen Organe.* Ziegler's Beiträge z. Path. Anatomie u. allg. Pathol., 52, 276, 1912.
20. Naegeli. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.* Berlin, 1923.
21. Pinkus. *Ueber die Hautveränderungen bei lymphatischer Leukaemie und bei Pseudoleukaemie.* Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1899.
22. Saundby. British medical Journal, 1901, Bd. I, pag. 1.
23. Virchow. Die Krankhaften Geschwülste, Bd. 2, pag. 569.
24. Wells u. Mayer. American Journ. of the medical sciences, 1904, novembre.

II.

Il trauma nella genesi e nel decorso delle leucemie e di altre emopatie.

Prof. dott. SALVATORE DIEZ, docente nella R. Università di Roma.

Nei trattati di patologia medica e nelle monografie riguardanti le emopatie, frequentemente è indicato il trauma o come momento etiologico essenziale e predominante, se non esclusivo, delle emopatie, o come causa concorrente, insieme ad altre sconosciute, a determinare il loro insorgere.

A queste indicazioni, per lo più generiche e fugaci, sogliono riferirsi nella pratica medico-legale e specie infortunistica coloro che vogliono far risalire ad un trauma l'origine e lo sviluppo di una malattia del sangue, accettando senza discussioni come fatto patologicamente dimostrato quella che non è che un'ipotesi.

Poichè non è difficile rintracciare nella vita di ogni lavoratore un qualsiasi trauma che abbia preceduto in un'epoca più o meno lontana l'insorgere della malattia che si vuole far risarcire come infortunio, non è altresì difficile, sulla scorta di ipotesi e di dubbi emessi da qualche autore, sostenere l'esistenza del nesso.

Il fatto che da un perito giudiziario, in un caso da me studiato, fu ammessa l'esistenza di rapporto di causalità tra una piccola ustione di 2° grado alla radice di una coscia ed una leucemia acuta mieloide (giudizio accettato dal Tribunale anche contro il parere espresso da due tra i più illustri clinici medici delle nostre Università: i professori Ascoli e Micheli) mi spinge a trattare l'argomento.

I. — TRAUMA E LEUCEMIE.

Generalità — Classificazione delle leucemie. — Prima di sottoporre ad esame critico la casistica sulla quale poggia la presunzione che il trauma eserciti qualche influenza sullo sviluppo di queste emopatie, ritengo necessario passare in breve rassegna lo stato delle nostre cognizioni sulla loro classificazione, etiologia e patogenesi, specialmente nella parte che può interessare lo studio dei rapporti di nesso della malattia col trauma.

Senza addentrarmi, perchè troppo estranea all'argomento che mi sono proposto di trattare, nella questione dell'origine delle cellule bianche, che divide gli ematologi in due campi, dualisti (Ehrlich, Naegeli, ecc.) ed unicisti (Pappenheim, Castellino, Ferrata, ecc.) a seconda che ammettano un'origine separata dei linfociti dai leucociti granulocitici, o la derivazione di tutte le cellule, non solo di quelle bianche, ma anche delle rosse, da un unico elemento, ricorderò che l'antica divisione fatta da Virchow, Neumann ed altri, delle leucemie in linfatiche, lienali e mielogene, a seconda dell'organo più colpito, non è più accettata.

Come Ehrlich fece notare, la leucemia non è un'affezione di questo o quell'organo; l'alterazione della formula leucocitaria non è che un fenomeno secondario del processo morboso, la cui causa primitiva è riposta in alterazioni del tessuto emo-linfo-poietico in tutte le sue sedi, sia esso costituito, secondo vogliono i dualisti, da due sistemi tessurali, mieloide e linfatico, o da un sistema unico. La proliferazione si manifesta in modo più spiccato talvolta in un organo, tal'altra in un altro per ragioni che a noi sfuggono. La maggioranza degli autori in ogni modo ritiene che le alterazioni morbose si trovano fin da principio generalizzate sistematicamente a tutto il tessuto, e che esse non si iniziano a focclaio come i tumori.

La divisione, comunemente accettata nella clinica, delle leucemie in mielocitiche e linfocitiche, a seconda che la metaplasia colpisce la serie mieloide o quella linfoide, ed a seconda degli elementi bianchi che prevalgono, mentre non pregiudica i rapporti di origine di queste cellule, risponde al concetto nosografico secondo cui la malattia è un'emopatia sistematica generalizzata, che colpisce tutto il sistema ematopoietico.

Un'altra grave questione riguardante la patogenesi delle leucemie è quella sulla loro natura, neoplastica od iperplastica. Io non starò a ripetere gli argomenti sui quali basano le due teorie.

Ormai sembra raggiunto l'accordo nel ritenere di origine iperplastica tutte le leucemie che dal Martelli vengono definite: emopatie sistematiche con metaplasia degli organi emopoietici e con sindrome ematica leucemica.

Da queste cognizioni patogenetiche una prima ed importante deduzione si può trarre: l'azione locale esercitata da un trauma su un organo o su una parte circoscritta di tessuto che compia funzione emopoietica non può costituire la causa della malattia; l'origine di essa deve piuttosto ricercarsi in un agente etiologico che sia tale da esercitare la sua azione sul complesso strutturale emopoietico.

Le leucemie, oltre ad essere distinte, secondo la formula ematica, nelle varietà mielocitica e linfocitica, sono classificate in due grandi gruppi: acute e croniche. Walz anzi distingue le acutissime, con evoluzione in due settimane, le acute in otto settimane, le subacute in 16 settimane; sarebbero croniche quelle che hanno un decorso maggiore.

La questione delle varietà di leucemie a seconda del loro decorso, della loro sintomatologia, della formula ematica, interessa grandemente il nostro argomento, sia per quanto riguarda la loro etiologia, unica o diversa, sia per quanto riguarda il passaggio da una forma all'altra, e la loro evoluzione; su di essa perciò è necessario intrattenerci.

Alcuni autori, come Sternberg, tendono a separare nettamente la leucemia acuta da quella cronica, considerando la prima come una malattia infettiva generale con forte interessamento degli organi ematopoietici; essa quindi si identificherebbe con le setticemie dalle quali sarebbe causata, non costituirebbe una malattia o una sindrome autonoma.

Questa ipotesi parrebbe avvalorata dal fatto che le leucemie acute sono accompagnate frequentemente da manifestazioni infettive gravi, stafilococciche

e streptococciche, come stomatiti, angine necrotiche, necrosi del mascellare, bronco-polmoniti acutissime, necrotiche e gangrenose, miocarditi, endocarditi, appendiciti, ecc. e dalla constatazione che nelle comuni malattie infettive può aversi una irritazione metaplastica limitata a carico degli organi ematopoietici, i quali invece di evolversi e raggiungere lo stato adulto, restano sdifferenziati allo stato embrionale, oppure si differenziano verso una forma diversa da quella tipica, determinando il passaggio in circolo di forme immature.

Riservandomi di esaminare in appresso la teoria etiologica infettiva delle leucemie, dirò subito che oggi la maggioranza degli autori ritiene che la leucemia acuta non è una sindrome ematica facente parte del quadro morboso delle comuni setticemie, ma una malattia che per la sua sintomatologia, il suo decorso, le alterazioni ematiche sue proprie, ha un posto a sè nella classificazione delle emopatie.

Altre sono, infatti, le alterazioni ematiche che si osservano nelle comuni setticemie, identiche, d'altra parte, a quelle che si constatano in seguito ad avvelenamenti od intossicazioni, altre quelle della leucemia vera e propria, la quale presenta caratteri di maggiore intensità, profondità ed estensione. Alcune manifestazioni settiche della leucemia acuta, poi, è certo che costituiscono complicazioni dovute alla minor resistenza alle infezioni degli individui colpiti dalla malattia, non la causa di esse (Voswinkel e Dunzelt). Erb ritiene che per la scarsità dei leucociti polinucleati (microfagi di Metchnikoff) che si trovano nel sangue dei leucemici, si ha una diminuzione dei poteri di difesa dell'organismo; la porta di entrata degli agenti batterici sarebbe rappresentata dalle tonsille di solito alterate nella leucemia.

Una separazione nosografica tra leucemie acute e croniche non può essere ammessa per il fatto, sul quale dice il Martelli non esservi dubbio, che la forma acuta può dopo un breve periodo evolversi in quella cronica, e viceversa le forme croniche possono trasformarsi, specie alla fine del loro decorso, o, ad esempio, dopo applicazioni inconsulte di raggi X, in una forma acutissima; questo passaggio può avvenire anche senza cause note, ciò che ha non poca importanza per l'interpretazione di quelle acute esplosioni che sono state attribuite a traumi.

A seconda che la metaplasia sia più profonda, intensa o rapida, oppure superficiale, debole e tardiva, si hanno le forme acutissime, acute, croniche (Martelli).

Secondo le ricerche del Martelli e di altri, le forme acute si diversificano da quelle croniche per una varietà diversa degli elementi leucocitari, più indifferenziati nelle prime che non nelle altre. Nelle leucemie acute prevalgono, infatti, i mieloblasti ed i linfoblasti, forme tra le quali, a parere degli unicisti, non vi sarebbe una differenza reale; in quelle croniche i mielociti ed i linfociti, elementi più differenziati della serie mieloide e linfoide; questa maggiore differenziazione sarebbe resa possibile dal lento decorso. Secondo gli unicisti, inoltre, le forme acutissime sarebbero caratterizzate da elementi an-

cora più indifferenziati, quelli dai quali trarrebbero origine tutte le cellule del sangue: emogoni del Martelli, linfoidociti o cellule staminali del Pappenheim, mielogoni del Klein, emocitoblasti del Ferrata.

Le varietà nella sintomatologia e nel decorso che le due forme presentano possono interpretarsi come dovute alla minore o maggiore resistenza dei soggetti, o alla maggiore o minore loro predisposizione, che farebbero sì che le cause morbigene agiscano in modo più o meno acuto; queste variazioni, dovute alle stesse cause, non differiscono da quelle che si osservano tra le forme acute e croniche di altri stati patologici.

Da tutto ciò si può dedurre che non vi è alcuna ragione teorica e pratica per ammettere che le leucemie acute non siano dovute anch'esse all'identico processo che è causa di quelle croniche. Tranne le variazioni quantitative di sviluppo non vi sono dal lato istopatologico differenze qualitative tra leucemie acute e croniche.

Ne viene di conseguenza che nello studio dei rapporti di nesso con il trauma le due varietà devono essere riunite, e che unico deve essere l'indirizzo per la ricerca delle cause etiologiche.

Teorie etiologiche. — Abbiamo già detto come l'agente morbigeno delle leucemie deve essere riposto in una causa che agisca su tutto il sistema ematopoietico. Nella ricerca di essa si può prescindere dalla natura della malattia, sia essa neoplastica od iperplastica.

Il problema sulla causa etiologica di questa emopatia non è stato potuto sciogliere dalla clinica, nè è stato risolto dalla medicina sperimentale. Nessuna delle cause sospettate od incriminate fu potuta accertare come indispensabile, o come quella più direttamente efficente. Possiamo perciò dire che la causa e la natura intima delle leucemie sfugge ancora quasi del tutto alla scienza.

La teoria infettiva è quella che con maggiore convinzione è sostenuta dagli autori.

Il decorso clinico delle leucemie, molto simile a quello delle infezioni generali gravi, tanto da generare confusione diagnostica, e, come abbiamo visto, nosografica, giustifica l'indirizzo degli studi alla ricerca di una causalità infettiva. L'ipotesi infettiva è, infatti, accettata da un gran numero di autori, tra i quali Jutaka, Hirschfeld, Jacoby, Ellermann, Leube, Bang, Lüdke, Banti; tra essi si trovano tanto i sostenitori dell'origine neoplastica, che quelli dell'origine iperplastica.

Molte ricerche furono indirizzate alla identificazione dell'agente microbico specifico della malattia.

A riguardo di queste ricerche che è qui fuor di luogo riportare, si può concludere che i vari germi isolati, quando non furono il risultato di inclusioni accidentali o di degenerazioni protoplasmatiche, sono quelli più comuni delle infezioni ed i bacilli della tubercolosi; ad essi, anche quando non siano in rapporto con complicazioni secondarie, non si può dare il valore di agenti

causali veri e propri. Il sangue ed altro materiale leucemico umano, anche iniettati nel sangue, non riescono a provocare veri quadri leucemici duraturi e progressivi, ma solo leucocitosi le quali non tardano a dileguarsi col cessare dell'azione patogena. (Schupfer).

Non si sono mai verificati esempi sicuri di contagiosità o di focolai locali della malattia, malgrado le osservazioni di Arusperger che nella clinica di Heidelberg constatò tre casi di leucemia mielogena sviluppatisi in una stessa località; secondo questo autore questa specie di endemia dovrebbe attribuirsi a germi esistenti nelle acque.

Le forme familiari, come ormai è stato dimostrato per tutte le emopatie, sono da attribuirsi più verosimilmente all'esistenza di condizioni predisponenti ereditarie che non a contagio.

Esclusa la esistenza, allo stato attuale delle nostre cognizioni, di un unico agente specifico delle leucemie, non si può dedurre da ciò che è da rigettarsi completamente l'ipotesi della loro origine infettiva.

È innegabile, infatti, che spesso le leucemie seguono a malattie infettive, le quali non possono ritenersi sempre o complicazioni successive oppure associazioni morbose senza alcun rapporto di nesso: influenza, tifo, difterite, tubercolosi, sifilide, febbre puerperale, flogosi infettive tonsillari, infezioni comuni da stafilo e streptococchi. Il nesso con la malaria fu ammesso dal Martelli, ma negato dal Zeri. Si sa inoltre che le tossiinfezioni possono provocare leucocitosi tossico-metaplasiche le quali, secondo la classificazione del Martelli, inducono un'intensa proliferazione metaplasica del midollo, con formazione di elementi giovanissimi che passano in circolo, e che è possibile che alcune di queste forme di leucocitosi, ad esempio l'anemia splenica infantile, si tramutino in stati preleucemici da prima, in leucemia in appresso. (Japha, Martelli, Ebstein, Rummo).

Gli agenti tossico-infettivi sarebbero perciò di varia natura, ciò che darebbe ragione della notevole varietà di microrganismi trovati dai ricercatori. Come abbiamo visto, però, parlando dei rapporti tra leucemie acute e setticemie, gli stimoli tossico-infettivi non sono sufficenti da soli a produrre nei tessuti ematopoietici quelle alterazioni gravi, durature e progressive, che costituiscono l'entità morbosa leucemica. Occorre l'intervento di altre cause che facciano assumere alle alterazioni generate dai processi infettivi un'importanza patogenetica e clinica tale, da formare un'entità morbosa a sè, rendendo secondaria l'infezione primitiva. Lo sforzo degli studiosi mira ad identificare queste cause, per lo più ignote.

Fu dimostrato, infatti, che le leucemie sono precedute da stati preleucemici in nesso diretto con la tossi-infezione originaria, e che la leucocitosi infettiva permane e si accentua, sino a dare quadri simili a quelli leucemici, quando si ha cura di indebolire e di predisporre in vario modo gli organi dell'emopoiesi, o quando si tratta di individui costituzionalmente predisposti. Secondo Martelli si otterrebbe lo scopo preparando gli animali con piridina e nucleinato di sodio. Leone avrebbe dato la dimostrazione sperimentale che il

sangue dell'animale ematogenicamente indebolito, ad esempio con tossina tubercolare, si libera con maggior difficoltà delle forme immature del sangue, e presenta per breve tempo uno stato leucemico; ciò egli ritiene doversi verosimilmente attribuire alla diminuzione dei poteri difensivi del sangue. Pribram e Stein, Flammer, Barreschen, Bartel, Burckardt hanno osservato che semplici processi morbosi setticemici che in individui normali producono banali leucocitosi, apportano in soggetti predisposti o in modo acquisito, o congenitamente, vere leucemie acute e croniche, ben diverse dagli stati leucemoidi o subleucemici.

Le cause predisponenti organiche sarebbero rappresentate, secondo il Martelli ed altri, dallo stato linfatico o timo-linfatico, dal predominio, cioè, di una speciale conformazione morfologica accompagnata da debole costituzione organica, iperplasia scheletrica, ed iperplasia più o meno accentuata di tutto il sistema linfatico (linfatismo, adenoidismo, aumento di volume della milza, del timo, dell'anello linfatico laringeo, delle formazioni linfatiche dell'intestino e di tutte le mucose). Si tratterebbe, in poche parole, di una speciale costituzione ematopoietica, caratterizzata da mancanza di rapporto tra teca ossea, molto sviluppata, e parenchima midollare, che rivela una labile resistenza di fronte ad agenti comunque infettivi.

Recentemente il Naegeli ha fatto risalire l'origine della leucemia al sistema endocrino, seguendo un'opinione già espressa dal Pittaluga di Madrid. Tale concezione si concilia con quella precedente, dopo le dimostrazioni, date specialmente dalla scuola italiana, che le ghiandole endocrine partecipano come fattori importanti nel determinismo di una speciale costituzione caratterizzata da un'abnorme debolezza del sistema emo-linfopoietico.

Altre cause predisponenti sarebbero l'età giovane, il sesso (più frequente nell'uomo che nella donna), le gravidanze, le malattie a carattere esauriente. Zeri annovera anche l'ambiente e le condizioni di lavoro avendo osservato un caso di leucemia in un fornaio che da vari anni lavorava abitualmente di notte.

A determinare lo sviluppo della malattia concorrerebbero delle cause coadiuvanti, e cioè la perfrigerazione intensa (Mosler-Laache); gli strapazzi corporali (Stintzing); l'alcoolismo (Oliver); l'affaticamento intellettuale, ecc.

Possiamo concludere, sull'etiologia della leucemia, che la teoria infettivo-tossica è oggi accettata da molti ematologi: Grawitz, Jousset, Naegeli, Herz, Pappenheim, Zeri, Martelli, ecc. Secondo queste vedute le leucemie sarebbero non il risultato di una infezione specifica degli organi ematopoietici, ma affezioni iperplastiche del tessuto ematopoietico dovute ad uno stimolo tossi-infettivo che agisce su soggetti particolarmente predisposti per cause speciali organiche. In questi soggetti un processo settico o tossico, qualora raggiunga una certa intensità, ed agisca in maniera protratta esaurendo i poteri difensivi, potrebbe, a differenza di quanto si verifica nei normali, funzionare da stimolo capace di determinare una intensa e duratura reazione dei tessuti ematopoietici, e le consecutive alterazioni anatomo-istologiche ed ematiche proprie della leucemia acuta.

L'ipotesi del nesso etiologico con i traumi. — Da molti autori fu ammessa l'esistenza di un nesso etiologico tra traumi e leucemie.

Verneuil per il primo, e poi Ebstein, Mosler, Greiwe ed altri, danno importanza ai traumi nella regione splenica, Mursik alle lesioni delle grandi ossa; essi ammettono l'aggravamento di una leucemia in atto in seguito a trauma. Stern ammette la possibilità dell'origine traumatica solo nei casi in cui esista una contusione addominale agente prevalentemente sulla milza, e seguìta dopo alcuni mesi dai sintomi della leucemia. Herrmann ritiene provata l'esistenza di leucemie traumatiche in seguito a lesioni della milza e dei dintorni della milza, a commozioni corporee generali ed a lesioni ossee. Sul principio i sintomi possono limitarsi a quelli della così detta neurosi traumatica. La leucemia apparve, nei casi da lui osservati, fino a due anni dopo il trauma.

Secondo Stempel, per ammettere il nesso tra leucemia e traumi sono necessarie 4 condizioni: 1) Una lesione traumatica grave interessante la milza o gli altri organi ematopoietici; 2) uno stato di salute normale prima del trauma; 3) l'insorgere della leucemia o rapidamente o entro il termine di un anno al massimo dopo il trauma; 4) un periodo di relativo benessere tra il trauma ed i primi sintomi della leucemia che si manifestano con senso di malessere e di debolezza generale.

Morawitz non è propenso ad ammettere questo nesso di causalità, data la difficoltà di escludere che la leucemia non fosse preesistente; egli dice che quando un malato poco tempo dopo un trauma presenti una leucemia mieloide cronica ed un tumore di milza colossale, si è autorizzati a ritenere che la malattia preesistesse. A lui pare inverosimile l'esistenza di un nesso col trauma anche nei casi in cui, secondo le osservazioni fatte dai precedenti autori, la lesione traumatica abbia interessato la milza e le ossa.

Martelli annovera il trauma tra le cause coadiuvanti. Ferrannini L. dice che le ipotesi formulate per spiegare il meccanismo col quale un trauma può produrre la leucemia sono poco convincenti.

Borri afferma che la documentazione migliore consistente nell'esame del sangue prima e dopo il trauma, o per lo meno nei primissimi tempi dopo l'intervento dell'azione violenta, non è facilmente conseguibile in pratica. Egli ritiene che nell'ipotesi più favorevole le lesioni traumatiche devono interessare gli organi ematopoietici oppure provocare copiosa perdita di sangue.

Il Brugnola, che in un suo diligente studio si occupa diffusamente della questione, osserva che in nessuna delle osservazioni riferite può considerarsi come dimostrato che l'organismo il quale subì il trauma fosse stato in precedenza sano, perchè in nessuno dei casi fu eseguito l'esame del sangue poco prima od immediatamente dopo il trauma. Egli è soltanto propenso a credere che su di un organismo già preparato allo svolgersi del processo leucemico per causa di un agente specifico ignoto, il trauma, specialmente se esplicatosi a danno degli organi che anatomicamente sono sede della malattia, venga a costituire il momento determinante perchè il processo si sviluppi.

Da parte di alcuni autori, tra i più tenaci sostenitori dell'etiologia traumatica delle leucemie, vi furono tentativi sperimentali per dimostrare la fondatezza della loro ipotesi. La semplice enunciazione però, delle esperienze fatte, basterà a dimostrare l'assurda pretesa di voler trarre da esse conclusioni positive.

L'Ebstein, infatti, osservò che negli animali recidendo i nervi splenici si determina un rapido aumento di corpuscoli bianchi che... dura una settimana. Il Tarkanoff osservò che colla recisione degli stessi nervi si ha una tumefazione della sezione di milza che trovasi sotto il dominio dei nervi recisi. Da questi risultati alla conclusione, tratta dagli sperimentatori, che danneggiando l'innervazione degli organi ematopoietici si possa provocare una leucemia, il passo è breve, non v'ha dubbio! Quante siano le cause che anche all'infuori della recisione dei nervi splenici possono determinare una più o meno duratura iperleucocitosi gli autori non dicono, come trascurano di mettere in evidenza la differenza che passa, anche ponendo mente alla sola formula ematologica, fra iperleucocitosi transitoria e leucemia.

Più razionali e più caute nelle conclusioni sono le esperienze del Martelli cui già accennai. Egli indebolendo gli organi ematopoietici con mezzi vari, fra i quali il trauma, potè osservare sempre, in animali trattati con colture stafilo e streptococciche isolate dal sangue di leucemici, leucocitosi a volte anche molto spiccata, costituente il quadro tossico-metaplastico. Il Martelli non trae dai suoi esperimenti che questa deduzione: indebolendo anche a mezzo di traumi la resistenza degli animali, le cause tossi-infettive possono determinare sindromi leucemoidi.

Il parere di coloro che accettano un rapporto di causalità tra traumi e leucemie è basato unicamente sulla constatazione di alcuni casi in cui, a distanza di tempo più o meno lungo da un trauma, si è verificata l'esplosione di una forma leucemica. È varia l'opinione di questi osservatori sul valore da attribuire al trauma, se cioè di causa essenziale o di causa coadiuvante.

Esaminerò in appresso la casistica conosciuta; mi limiterò ora a qualche considerazione generale circa la possibilità teorica, in base alle nostre conoscenze sulla malattia, che il trauma eserciti qualche azione sia nel determinismo delle sindromi leucemiche, sia nel loro sviluppo e decorso.

La leucemia è indubbiamente, sia nei suoi caratteri clinici che in quelli anatomo-patologici, una malattia a carattere generale, non localizzata a questo o a quell'organo, nè avente origine in un punto determinato e circoscritto del sistema ematopoietico. Essa è una malattia che colpisce tutto il sistema; essa è l'effetto di un'alterazione sistematica degli organi ematopoietici, la quale ha luogo contemporaneamente in punti diversi. La sua causa, quindi, qualunque essa sia, non può essere che generale e non può identificarsi specificamente in un trauma che agisca in un solo punto del sistema, e non produca alterazioni patologiche su tutto il resto. D'altra parte, che il trauma non possa essere una causa sufficente a determinare le alterazioni dei tessuti che portano alla leucemia, mi pare dimostrato dal fatto che, salvo

pochi e discutibili casi descritti, i traumi anche gravi della milza non danno origine a sindromi leucemiche, e che, malgrado la frequenza dei traumi interessanti lo scheletro ed il midollo delle ossa, la attribuzione fatta dagli autori delle leucemie a traumi siffatti costituisce una rarità, nel numero considerevole ormai noto di queste emopatie.

Anche se si trattasse di una malattia neoplastica, come vuole il Banti, avente origine da nidi blastomatosi localizzati e poi diffondentisi per metastasi, non per questo l'ipotesi sull'etiologia traumatica delle leucemie acquisterebbe maggior valore, finchè non sia dimostrato (ciò che in base alle cognizioni attuali sull'origine dei tumori non è verisimile) che il trauma sia una causa sufficente per determinare lo sviluppo del neoplasma. Occorrerebbe in ogni modo la dimostrazione che questi nidi abbiano avuto origine sul tessuto su cui agì il trauma, dimostrazione del tutto impossibile, come è impossibile escludere l'inesistenza del processo blastomatoso prima del trauma.

Date le conoscenze cliniche che noi abbiamo sui rapporti esistenti tra infezioni settiche e sviluppo delle leucemie, in una sola evenienza si potrebbe medico-legalmente studiare l'ipotesi di nesso sia pure indiretto col trauma; quando, cioè, ad una lesione traumatica segua un grave processo setticemico. È evidente, però, che anche in questi casi non può parlarsi di una vera e propria etiologia traumatica, non rappresentando il trauma che la porta di entrata dell'infezione; a quest'ultima soltanto, per le ragioni già note, potrebbe attribuirsi un valore etiologico.

Si potrebbe pensare che il trauma potrebbe esercitare la sua influenza diminuendo la resistenza dell'organismo. La sua azione non sarebbe diversa, in questo caso, da quella esercitata da tutte le cause che indebolendo l'organismo rendono più attiva la causa morbigena, mettendone in maggior rilievo i suoi effetti: malattie debilitanti, raffreddamenti, fatica, gravidanza, cattiva alimentazione, condizioni ambientali antiigieniche ecc. Tutti gli stati morbosi, e non solo le emopatie, sono messi in maggior evidenza da condizioni sfavorevoli alla difesa opposta dall'organismo a tutte le attività patologiche, o ai compensi ed adattamenti che in esso si costituiscono.

Possiamo attribuire ad una simile azione il valore di causa efficiente o determinante della malattia, od il valore medico-legale della concausa? Io ritengo di no. Esistono nell'organismo le condizioni necessarie e sufficienti per determinare lo stato morboso, quando non esiste già in atto la malattia decorrente in modo subdolo. Il trauma non rappresenta che un elemento rivelatore della malattia; il trauma è uno di quei qualunque fattori che mettono questa in evidenza, che la fanno apparire manifesta, che richiamano su di essa l'attenzione. La malattia presto o tardi si sarebbe manifestata anche senza il fattore trauma. Una simile azione, quando la malattia sia già in atto, non può neppure chiamarsi aggravativa, perchè per ammettere un aggravamento, in infortunistica, è necessario l'intervento di una causa violenta che produca modificazioni sostanziali tali, nella evoluzione della malattia, che senza di essa è da presumere non si sarebbero verificate. Il decorso della leu-

cemia ha termine, purtroppo, con un solo esito, la morte. Allo stato della terapia, non è certo l'esistenza o meno di un trauma che può mutare questo esito. È ammissibile in linea di ipotesi che un trauma possa dare, per le ragioni esposte, un colpo di frusta; ma non è questo (i cui effetti sono, come vedremo, quasi sempre temporanei) che possa modificarne il fatale andare. A proposito di un possibile aggravamento traumatico delle leucemie non dobbiamo dimenticare l'errore del *post hoc ergo propter hoc,* in cui si può facilmente incorrere. Normalmente la malattia, secondo ammonisce Mosler, si evolve in due stadi; nel primo si ha lo sviluppo ed eventualmente un transitorio arresto del processo morboso; nel secondo la malattia prende il sopravvento e progredisce senza tregua. Dato lo scarso numero delle pretese leucemie traumatiche di fronte al gran numero di soggetti colpiti da traumi negli organi ematopoietici, ed al numero complessivo delle leucemie in individui non traumatizzati, non è più verosimile parlare di coincidenza, tra trauma e malattia, che di rapporto causale?

Casistica resa nota dagli autori. — Come dissi, l'opinione di coloro che attribuiscono al trauma un valore etio-patogenetico nello sviluppo delle leucemie è basata sull'osservazione clinica. Necessita perciò sottoporre ad esame critico la casistica nota, prima di venire a delle conclusioni.

Dirò subito che nessuno degli autori che ha ammesso la etiologia traumatica ha potuto spiegare quale sia l'azione esercitata dal trauma nello sviluppo della malattia, e ha potuto escludere l'intervento di altre cause sconosciute.

Tutte le osservazioni cliniche sono poi inficiate da un errore fondamentale: la mancata conoscenza delle condizioni del soggetto prima del trauma. In nessuno dei casi descritti era stato praticato l'esame del sangue poco tempo prima dell'infortunio o subito dopo; le condizioni di salute preesistenti furono ritenute buone in base alle dichiarazioni del soggetto, od alla testimonianza di altre persone sulle condizioni apparenti di lui. Quanto sia fallace basare giudizi su queste affermazioni o constatazioni generiche è dimostrato dal fatto che l'istogenesi e l'evoluzione delle leucemie non possono iniziarsi all'improvviso quali noi le osserviamo al periodo di stato. Il passaggio attraverso le frontiere della malattia, e la manifestazione della malattia dichiarata, non avviene che attraverso lunghe fasi evolutive, insensibilmente e subdolamente. Anche la formula ematogena può all'inizio assumere per lungo tempo il tipo leucemico, onde neppure la constatazione della mancanza di una formula leucemica prima del trauma può darci la sicurezza dell'inesistenza della malattia. Secondo, infatti, moderne vedute, propugnate in special modo dal Banti, le alterazioni del sangue non sono che un fenomeno secondario della malattia. Il fatto primario è la proliferazione, iperplastica e neoplastica secondo le scuole, del tessuto ematopoietico. Le alterazioni del sangue non potendosi rilevare, in certi casi, che negli stadi tardivi, è difficile, se non addirittura impossibile, riconoscere gli stati precoci della malattia.

Data la tolleranza che l'organismo oppone alle manifestazioni leucemiche, è difficile che si possano trovare dei casi, dice il Rummo, nei quali la

malattia è alle sue prime manifestazioni. È proprio per questa resistenza dell'organismo e a causa dell'inizio subdolo della malattia, che gli infermi cadono sotto l'osservazione quando il processo morboso è al massimo del suo sviluppo. È proprio allora che essi si accorgono della malattia di cui sono affetti: spesso la palpazione casuale dell'ipocondrio sinistro, ove spontaneamente compare il dolore, svela un notevole tumore di milza passato inosservato fino a quel momento; la manifestazione ematologica è allora in pieno sviluppo. Qualche volta il dolore è avvertito o in seguito a strapazzi, o in seguito a lievi traumi, donde facile la falsa attribuzione di causa efficente a quella che altro non è se non una causa rivelatrice.

Tutto ciò dimostra non solo le difficoltà quasi insormontabili che esistono per giudicare sano un soggetto prima del trauma, ma anche la facilità di cadere nell'errore del *post hoc*. L'errore è reso più facile dal fatto che si addebitano al trauma emorragie interne che invece non sono che l'effetto di una leucemia in piena evoluzione. A traumi insignificanti, perciò, si attribuiscono facilmente gravi effetti sugli organi cavitari, mentre per nulla essi furono lesi dalla loro azione. È noto, infatti, come le emorragie spontanee siano nelle leucemie tutt'altro che rare (Martelli, Taddei, Aloi, Cardarelli, Widal, ecc.).

I casi descritti nella letteratura sui quali porterò il mio esame sono in massima parte (25) desunti dal diligente studio del Brugnola; ad essi ne ho aggiunti altri 5 resi noti in appresso, ed uno da me osservato direttamente; sono quindi 31 casi per i quali fu invocata un'etiologia traumatica.

Per alcuni di essi è evidentemente errata la diagnosi di leucemia fatta dagli autori, dati i caratteri clinici ed anatomo patologici descritti; per altri appare dubbia perchè o si tace del tutto la formula leucocitaria, o se ne riferisce in modo incompleto. Alcuni casi, infatti, furono pubblicati in epoca in cui il quadro nosografico delle varie emopatie era impreciso, onde legittimo può essere il dubbio di errori di diagnosi. In altri casi il periodo di tempo intercorso tra il trauma e la leucemia o è troppo lungo o è troppo breve per poter ammettere il nesso. Mi pare sia assurdo concludere per la sua esistenza quando subito dopo il trauma esplose la sindrome leucemica violentemente, tenendo presente quanto conosciamo sul decorso subdolo del periodo iniziale, non rilevabile nè clinicamente nè all'esame ematologico.

È pure azzardato stabilire un rapporto patogenetico, quando troppo lungo sia il tempo trascorso in perfetto benessere dopo la lesione traumatica, non potendosi in questi casi escludere l'intervento di altre cause nel lungo intervallo, e non essendo probabile che tra una causa ed i suoi effetti trascorra un periodo di tempo molto lungo senza che si rivelino neppure i sintomi prodromici delle alterazioni patologiche che dalla causa stessa derivano.

Dividerò la casistica in 5 gruppi a seconda dei peculiari caratteri che essi presentano nei rapporti di nesso con la causale traumatica.

Gruppo I. — Si tratta di 11 casi in cui la diagnosi o appare errata, o non suffragata da sufficienti elementi; molte volte mancano gli elementi che sono indispensabili per poter prendere in esame l'ipotesi di nesso; non possono

quindi essere presi in seria considerazione per basare sopra di loro delle conclusioni. Sono i casi descritti da:

1) MOSLER (1872): osservò una leucemia svilupparsi in un uomo che cadendo da cavallo riportò trauma sul fianco sinistro. Non è detto dopo quanto tempo apparve la malattia.

2), 3), 4), 5): sono 4 casi riferiti da GOWERS (1879) dei quali l'autore stesso confessa non aver potuto avere dati.

6) EBSTEIN (1879): in un individuo che aveva trasportato un grosso peso sulla spalla sinistra constatò l'ingrossamento di una ghiandola linfatica nella fossa sopraclavicolare dello stesso lato. È dubbio che si sia trattato di leucemia; in ogni modo la rapida comparsa della ghiandola dopo lo sforzo fatto (non pare vi sia stato trauma contusivo) starebbe ad indicare la preesistenza della malattia.

7) LÜDER (1888): in un individuo che aveva riportato una forte compressione al lato destro dell'addome, 3 mesi dopo il trauma, ed 1 mese dopo che fu constatata formula ematica leucemoide, fu accertata l'esistenza di un sarcoma alveolare rotondo-cellulare nella regione. La morte avvenne dopo 2 anni. La diagnosi di leucemia fu evidentemente errata.

8) GRAZIANI (1895): cita il caso di un barcaiolo nel quale si sviluppò una leucemia dopo una caduta nella quale riportò contusione su tutto il lato destro del corpo, massime nella regione coxo-femorale.

Non sappiamo alcuna notizia sullo stato di salute precedente, sull'epoca in cui, dopo il trauma, fu diagnosticata la leucemia, sui sintomi apparsi dopo la caduta, sul decorso della malattia. È da tenersi presente che nell'anamnesi risulta una infezione acuta.

9) KLEMPERER (1895): si limita di riferire di aver visto un caso di leucemia dopo un trauma splenico, senza altre notizie nel senso su esposto.

10) TABORA (1903): riferì anche lui, senza altre indicazioni, di aver visto una leucemia dopo un trauma splenico.

11) STEFANELLI (1925): Il caso fu riferito nella seduta della Società medico-chirurgica di Romagna il 13 febbraio 1925, ed è da me conosciuto nella forma sommaria con cui la comunicazione fu pubblicata nei rendiconti ufficiali del *Policlinico* e della *Riforma Medica*. Si tratta di un uomo nel quale in seguito ad un trauma nella regione laterale sinistra del torace si sviluppò una leucemia mielogena acuta. L'osservatore è indotto a ritenere che il trauma abbia avuto una parte importante nel processo leucemico, per il fatto che prima del trauma il soggetto godeva ottima salute, e per la sede della lesione.

Per poter prendere in considerazione questo caso troppi elementi mancano circa i sintomi apparsi dopo il trauma, circa la durata dell'intervallo tra questo e le manifestazioni della leucemia, circa le malattie pregresse, la costituzione dell'individuo, ecc. Quanto valore possa avere l'affermazione generica che il soggetto godeva buona salute prima del trauma abbiamo già detto, parlando del decorso iniziale subdolo delle leucemie.

GRUPPO II (2 casi). — Il lungo intervallo intercorso tra il trauma e le prime manifestazioni della leucemia fa escludere l'esistenza di nesso:

12) Ebstein (1894): riferì di un macchinista ferroviario nel quale i primi sintomi generali della malattia cominciarono a manifestarsi 5 anni dopo un trauma generale subito in un urto di treni. La diagnosi di leucemia fu fatta 8 anni dopo!

13) Koskin (1898): un uomo riportò una contusione al lato sinistro del l'addome che lo costrinse a rimanere 15 giorni a letto. Un anno dopo si manifestarono i sintomi prodromici della leucemia quali: debolezza generale, dispnea, cardiopalmo, seguiti poi da dolori all'ipocondrio sinistro, splenomegalia, linfadenia.

Il lungo periodo di completo benessere fra il trauma ed i sintomi iniziali della malattia non parla in favore dell'esistenza di un rapporto di nesso. Se il trauma avesse in qualche modo facilitato l'insorgere della leucemia, non appare verosimile che sia potuto trascorrere un anno con completa assenza di ogni manifestazione morbosa, anche a carico dello stato generale.

Gruppo III (9 casi). — Il brevissimo intervallo trascorso fra il trauma e la morte, o la constatazione, subito dopo il trauma, di una forma conclamata di leucemia, depone in modo indubbio per la preesistenza di essa.

14) Virchow constatò sangue leucemico in una donna che 10 giorni prima della morte aveva riportata la frattura di una coscia!

15) Morsich (1868): un soldato subì trauma ad un ginocchio; gli venne amputata la gamba; dopo 5 soli giorni (!) constatazione di leucemia con morte rapida.

16) Ponfick (1876): un uomo riportò un calcio di cavallo al lato sinistro dell'addome. Comparvero subito dolori alla milza; e poi si andò manifestando una leucemia che dopo due anni causò la morte.

La comparsa immediata, dopo il trauma, di fenomeni patologici a carico della milza, seguita a breve distanza dalla constatazione di una leucemia conclamata, l'assenza di conoscenza dello stato anteriore del soggetto, rende verisimile l'ipotesi che la malattia preesistesse, e che il trauma l'abbia rivelata, ponendola in evidenza. Non può neppure ritenersi che il trauma stesso abbia esercitato un aggravamento dato che non vi furono fenomeni di acutizzazione e che il decorso della malattia fu normale.

17) Greiwe (1892): in un giovane in antecedenza sano e robusto subito dopo uno sforzo fatto per sollevare un peso di due quintali comparvero violenti dolori all'ipocondrio sinistro. Nel giorno seguente fu notata emorragia boccale, grande anemia, suffusione emorragica alla cute ed alle mucose gengivali, iperleucocitosi, linfadenia, aumento di volume del fegato e della milza. Morte 9 giorni dopo lo sforzo. Sulla preesistenza della malattia in uno stadio già avanzato, non vi può essere dubbio. Lo sforzo può aver provocato le emorragie diffuse, ed accelerato il decorso. Sul valore medico-legale da attribuirsi ad una simile azione già ho detto più sopra, per non dovermici nuovamente soffermare.

18) Ebstein (1894): un individuo cade riportando lussazione ad un piede. Comparve subito ingorgo ghiandolare nelle regioni inguinali che regredì dopo

1 mese con il riposo. Dopo 4 mesi e mezzo dal trauma fu constatata leucemia (l'esame del sangue non era stato fatto prima); morte dopo un altro mese e mezzo.

Dall'insieme di questi dati si può arguire che il soggetto era già affetto da leucemia; l'iperplasia delle ghiandole linfatiche comparsa subito dopo la lussazione ne è la prova. Il trauma può aver agito da stimolo sul tessuto ghiandolare linfatico, ma fu questa un'azione del tutto temporanea e limitata, perchè l'ingorgo ghiandolare scomparve col riposo in breve tempo, e la malattia proseguì il suo normale decorso.

19) Stempel (1903): un operaio fu colpito violentemente da un'antenna alla coscia destra; grosso ematoma locale che dette luogo alla fuoriuscita di un mezzo litro di sangue; febbre a 38°. Dopo qualche settimana furono osservati fatti umidi a carico dell'apice destro, con reperto negativo per la tubercolosi all'esame degli sputi; temperatura sempre subfebbrile, con elevazioni fino a 38°. Dopo due mesi comparsa di dolori puntori alla milza; tumore di fegato e di milza ed iperleucocitosi. Morte dopo 7 mesi. All'autopsia si constatò oltre ad un aumento di volume del fegato e della milza, un'emorragia endoperitoneale attorno ad un'ansa intestinale della lunghezza di cm. 20.

Questo caso fu ritenuto uno dei più dimostrativi per ammettere la leucemia traumatica. A me pare che il cospicuo ematoma comparso subito dopo il trauma nella regione contusa, l'emorragia vasta endoperitoneale riscontrata all'autopsia, la presenza di febbre subito dopo il trauma, malgrado l'assenza in primo tempo di tumore di milza, stiano ad indicare che un processo morboso di natura leucemica già si svolgeva nell'organismo. Il trauma non fu che la causa rivelatrice della malattia, provocando le emorragie.

20) Brugnola (1903): un contadino fu urtato nell'agosto 1900 dal timone di un carro nella regione splenica. Dopo 20 giorni di riposo a letto fu constatato tumore di milza; apparve anche grande debolezza, senza pallore. Non si pensò alla leucemia. Nel novembre 1901 il reperto ematico fece diagnosticare la malattia nella Clinica Medica di Perugia ove il soggetto fu ricoverato. Uscì dopo qualche mese migliorato. Nel luglio 1903 si ebbe la morte, dopo che erano comparsi edemi agli arti, ascite, diarrea, deperimento grave. L'autopsia confermò la diagnosi.

Si tratta evidentemente di una forma cronica di leucemia come è dimostrato dal suo decorso palese di circa 3 anni. La constatazione del tumore di milza, non certo dovuto a lesione traumatica, nei primi 20 giorni dopo il trauma, non può essere che l'indice di una malattia già in evoluzione. Il trauma non ha avuto alcuna influenza sul decorso che fu normalissimo, senza sintomi di acutizzazione immediata, intercalato anzi da un periodo di miglioramento; esso fu semplicemente la causa rivelatrice della leucemia.

21) Sieber (1909): un giovanetto dopo ripetute cadute andando in bicicletta, accusò debolezza generale, anemia, epistassi; dopo 15 giorni fu fatta diagnosi di leucemia linfocitica. Dopo un mese e mezzo dal trauma morte con grave epistassi, forte anemia e febbre moderata.

La comparsa di questi stessi sintomi subito dopo la caduta e la rapida constatazione del reperto leucemico non lasciano alcun dubbio che il soggetto fosse già affetto da leucemia prima del trauma; non si conosce poi su quali parti del corpo questo abbia agito.

22) Rummo G. (1915): una donna in seguito a strapazzi corporei cominciò ad avvertire dolori forti all'ipocondrio sinistro. In una di queste crisi dolorose, applicando per curiosità la mano all'ipocondrio sinistro, si accorse di un grosso tumore di milza. Si iniziò anche in questo periodo una elevazione termica spiccata, intermittente, accompagnata da pallore sempre crescente e da accentuazione progressiva della prostrazione delle forze.

Il Rummo cita questo caso come tipico dell'azione soltanto occasionalmente rivelatrice esercitata dal trauma. Egli, infatti, ritiene che il soggetto era affetto da leucemia sin da un anno prima, quando ebbe a soffrire, dopo un parto, una abbondante metrorragia; divenne dopo d'allora debole, astenica, dispnoica, specie dopo le fatiche.

23) Martinelli (1925): un uomo di 37 anni, senza malattie degne di nota nell'anamnesi personale, nel luglio 1924 fu colpito violentemente da un grosso tronco nella regione laterale sinistra del torace; si ebbe perdita di sensi, ma non furono riscontrate lesioni traumatiche, nè interne, nè esterne. Il dolore al costato persistette e ad esso si aggiunsero pallore e debolezza generale che andarono progressivamente aumentando. Dopo 2-3 settimane dolore ed emorragia gengivale. Ingresso all'Ospedale di Trento il 9 agosto; l'esame del sangue dimostrò l'esistenza di una leucemia mieloide. Morte il 13 agosto.

Quantunque si tratti di una forma acuta, tuttavia è troppo breve il periodo trascorso tra un trauma e manifestazioni della malattia (che si può dire seguirono immediatamente dopo la contusione) per escludere che la malattia non preesistesse. Gli autori che ammettono il nesso tra traumi e leucemie (Stempel) richiedono che almeno vi sia un certo intervallo di benessere tra i due fatti patologici. Il trauma ha quindi, a mio parere, colpito un individuo già affetto da leucemia; al massimo, può avere, indebolendo l'organismo, accentuata la sintomatologia.

Gruppo IV. — Si tratta di un solo caso, in cui esistono, all'infuori del trauma, altre cause che più verisimilmente possono avere esercitata influenza nello sviluppo della leucemia.

24) Steinhaus (1910): un uomo di 40 anni fu ferito al naso da un colpo di sbarra di ferro. Seguì flemmone che durò parecchi mesi, mentre l'infermo cominciava ad avvertire fenomeni di anemia e di debolezza. All'esame del sangue risultò una leucemia linfocitica. Morte 8 mesi dopo il trauma; all'autopsia si riscontrarono le lesioni abituali della leucemia.

Anche ammettendo che la leucemia non preesistesse al trauma, le nostre cognizioni sui rapporti tra infezioni settiche e leucemia ci fanno identificare nel flemmone, più che nel trauma nasale, un fattore morboso determinante l'insorgere della emopatia. Tuttavia in infortunistica un caso simile potrebbe essere risarcito data la concatenazione esistente tra trauma, infezione flemmonosa e leucemia.

Gruppo V (6 casi). — Non rimangono che pochi casi in cui gli elementi clinici raccolti lasciano dubbiosi circa l'influenza del trauma sullo sviluppo della malattia.

25) Thomson (1885): un uomo di 40 anni fu colpito violentemente alla regione sinistra dell'addome dal timone di una carrozza. Comparvero subito dolori forti alla regione, che durarono un mese; si ebbe poi abbattimento generale, vertigini, cefalea, cardiopalmo. Sei mesi dopo fu fatta diagnosi di leucemia che ebbe decorso di due anni.

26) Herrmann (1896): un tramviere di 25 anni cadde da una vettura in moto riportando contusione al lato sinistro dell'addome; comparve poi debolezza generale. Un anno dopo fu constatata leucemia tipica con grosso tumore di milza e modico aumento dei gangli linfatici inguinali e cervicali.

27) Herrmann (1896): un giovane di 13 anni cadde da un primo piano battendo il viso contro un tubo di ghisa. Egli aveva sofferto malaria tra i 6 ed i 10 anni. Dopo 6 mesi dal trauma si manifestarono dolori sacrali, tumefazione del ventre, dolori alle gambe e fu constatata leucemia.

28) Herrmann (1896): un mugnaio battè col lato sinistro del corpo contro il suolo. Dopo 3 mesi comparve una tumefazione all'addome che fu attribuita ad un rene mobile. Dopo sei mesi diagnosi certa di leucemia. Il soggetto 5 mesi prima del trauma era stato trovato sano alla visita di leva.

29) Knoth (1896): un fabbro di 26 anni cadde da una scala riportando contusione al fianco sinistro, alla quale seguirono dolori per 8 giorni. Dopo qualche tempo comparvero debolezza generale con sudori profusi, dolori all'ipocondrio sinistro, e più tardi epistassi e grosso tumore di milza. La morte avvenne dopo due anni con diagnosi di leucemia.

30) Knoth (1896): un operaio fu colpito da un calcio di cavallo alla regione sinistra dell'addome. Seguì reazione peritoneale che durò 2 mesi. Comparve poi debolezza generale accompagnata da sonnolenza, da tremori alle gambe, da dolori all'ipocondrio sinistro, da tumore di milza. Diagnosi di leucemia. Morte 4 anni dopo il trauma.

In questi casi, così come sono riferiti dagli autori, si ha in genere, fra il trauma e le prime manifestazioni morbose registrate, un intervallo libero che risponderebbe ai requisiti richiesti per l'esistenza di nesso. Anche da queste osservazioni, però, è azzardato trarre conclusioni che possano rafforzare l'ipotesi della genesi traumatica della leucemia e possano trasportarsi nel campo pratico medico-legale.

In questi, come in tutti gli altri casi passati in rassegna, manca qualsiasi prova che la malattia non preesistesse al trauma, e non fu fatto l'esame del sangue subito dopo di esso, non essendo stata sospettata la leucemia, che indusse all'esame stesso, che alquanto più tardi. Non possiamo quindi escludere che l'intervallo libero di cui già parlai corrispondesse ad un periodo di effettiva assenza del processo morboso leucemico. Chiunque ha anche soltanto una modesta pratica di affezioni leucemiche, sa quali profonde alterazioni del sangue e degli organi ematopoietici possano coesistere per più o meno lungo tempo senza disturbi funzionali. Un rapido progressivo sviluppo della malat-

tia non esclude affatto la preesistenza del processo morboso. Tra le forme croniche, infatti, e quelle acute o apparentemente acute fino dall'inizio, sono tutt'altro che rare quelle che dopo aver decorso per un certo tempo senza apprezzabili alterazioni dello stato di salute, improvvisamente, senza che si possa invocare qualche fattore occasionale, assumono un decorso rapido che si manifesta per lo più con la comparsa di febbre più o meno elevata, e con un progressivo decadimento delle forze e delle condizioni generali. Il fatto è probabilmente dovuto al diffondersi ed all'estendersi del processo morboso ad importanti sezioni del tessuto emopoietico. Fu la constatazione di queste forme che indusse autori autorevoli a ritenere che le forme acute fin dall'inizio non siano che forme croniche latenti, che assumono improvvisamente decorso più rapido, e che non esista differenza etiologica tra forme acutissime, acute e croniche. Per poter, inoltre, ammettere l'etiologia traumatica di queste leucemie occorrerebbe poter escludere che nei casi citati non esistessero altre cause che potessero determinare lo sviluppo della malattia, problema di difficile soluzione, dato che noi ignoriamo quali esse siano.



Possiamo concludere, perciò, che la casistica nota non ci fornisce alcuna prova che la leucemia possa originare da traumi. Si può dire col Borri che il problema delle leucemie traumatiche si aggira ancora nel limbo prescientifico dell'empirismo.

Tutt'al più si può ammettere che in taluni casi traumi gravi interessanti la regione splenica, o producenti abbondanti e diffuse emorragie, abbiano potuto porre in maggior rilievo lo stato latente della malattia, o dare una maggiore accentuazione alle manifestazioni di essa, per diminuzione delle difese organiche e per lo squilibrio che un grave trauma può apportare nell'armonia tra le diverse funzioni dell'organismo.

Una simile azione, in ogni modo, dato che non sia, come in molti casi è apparso, del tutto temporanea, non può aver altro effetto che quello di accelerare di qualche mese il fatale decorso della malattia, e non può perciò fare assumere al trauma l'uffizio di causa efficente della morte.

In nessuna delle ipotesi, pertanto, a me pare che siamo, nel campo infortunistico, di fronte a casi indennizzabili, se si eccettua l'evenienza, cui già accennai, di gravi infezioni susseguenti a lesioni traumatiche.

Come recente gurisprudenza ha stabilito, il fatto esterno violento deve esplicare influenza *decisiva*, sulla lesione o sulla morte perchè si abbia l'estremo « causa violenta » ai sensi di legge, e quindi un infortunio indennizzabile. Come fu ritenuto che non costituisce infortunio (Tribunale di Napoli, 11 aprile 1924) la morte di un operaio per nefrite interstiziale quando lo strapazzo fu soltanto causa occasionale della morte, e la malattia di cuore (Id. 18 luglio 1924) quando la causa violenta fu solo occasione a che la malattia preesistente e letale si manifestasse e fosse produttiva di morte, per analogia non mi pare

indennizzabile e la leucemia che si rivela in occasione di un trauma, e la leucemia, che in occasione di un trauma decorra più rapidamente.

Caso di osservazione personale. — Il caso che descrivo fu attribuito a causa traumatica, ed ottenne il riconoscimento come infortunio dal Tribunale di Roma.

A. U., fuochista ferroviario, di anni 20, il 16 aprile 1919 fu investito da un getto di vapore che produsse ustioni di 2° grado interessanti la radice del pene e della coscia sinistra per una superficie non maggiore del palmo della mano. Trasportato all'Ospedale di Civitavecchia l'a. presentava al mattino del giorno seguente T. 38°,8, che raggiunse 39° alla sera; lo stato febbrile a carattere continuo (38,7-39,5) perdurò fino al giorno 24 aprile. L'ustione guarì per *primam*.

La febbre fu interpretata come l'esponente di lesioni tubercolari non ancora clinicamente diagnosticabili. Non furono praticati esami del sangue. Fu riscontrato tumore di milza. Durante il resto della degenza ospitaliera, e cioè fino al 20 maggio, persistette l'apiressia salvo qualche lievissimo rialzo di tanto in tanto.

Il 21 maggio l'a. fu visitato da un collega medico ferroviario, che constatò grave deperimento generale, grosso tumore di milza, stato febbrile. Fu consigliato il ricovero in osservazione alla Clinica Medica di Roma.

Il 24, infatti, il paziente fu ricoverato in detta Clinica, ove fu confermata l'esistenza di notevole splenomegalia; l'esame del sangue dimostrò la formula caratteristica di una leucemia linfatica (150,000 globuli bianchi). Il 24 giugno viene dimesso senza alcun miglioramento e rinviato al suo paese natio, ove morì il 19 luglio. Non fu praticata autopsia.

Dai parenti fu richiesto l'indennizzo per morte avvenuta in conseguenza di leucemia causata dall'infortunio.

Su conforme parere del Direttore della Clinica Medica e consulente ferroviario prof. Ascoli, fu negato il nesso di causalità tra l'infortunio e la morte.

La controversia fu portata di fronte all'autorità giudiziaria che nominò un perito medico. Questi così concluse:

« L'a. forse era già affetto da leucemia assolutamente latente, o più probabilmente era un predisposto alle emodiscrasie; vi fu trauma psichico notevole (!). Il trauma segnò l'apparire immediato di una breve malattia acuta suburrale (*sic*) guarita in pochi giorni. Questi fatti morbosi addizionandosi segnarono l'insorgenza, o quanto meno l'attivazione, di una sindrome leucemica che in 94 giorni condusse l'a. a morte. Il trauma fu concausa della malattia mortale in concorso di una forma latente, o più verisimilmente di una semplice predisposizione ».

Di fronte a questo giudizio la difesa erariale, visto che a nulla erano valsi, per una retta interpretazione scientifica del caso, nè il parere del prof. Ascoli, nè le memorie redatte dai sanitari delle Ferrovie, volle sottoporre la perizia all'esame di uno dei più chiari ematologi che vanti l'Italia, il professor Micheli, direttore della Clinica Medica di Torino.

L'illustre clinico pronunciò reciso il suo parere, identico a quello emesso dagli altri sanitari che lo precedettero nello studio della questione: la ustione non aver avuto influenza nè sull'insorgere della leucemia, che indubbiamente preesisteva, nè sul suo modo di svolgersi. Sulla questione generale dei rapporti tra traumi e leucemie, egli disse non essere stata finora data alcuna prova che esista tra i due fatti alcun rapporto di causalità; la casistica che dovrebbe appoggiare l'esistenza di così fatti rapporti non è superiore alla cri-

tica, e perciò essa rimane incerta e discutibile. Aggiunse il Micheli che l'esperienza della Clinica medica di Torino, ove capitano sotto l'osservazone non meno di 6-8 leucemie all'anno, dimostra a chiare note che al trauma, che non figura quasi mai nell'anamnesi, non spetta alcun valore neppure occasionale nella etiologia delle leucemie.

Il Tribunale, però, accolse il giudizio del perito, come suole accadere.

Poche considerazioni basteranno a dimostrare l'infondatezza di esso. A parte il fatto che il perito risolse nel modo più semplicistico l'ardua questione dei rapporti di nesso fra trauma e leucemia, accettando senza discussione, solo in base alla nota casistica e senza tentare alcuna ipotesi per spiegarlo, l'esistenza del nesso stesso, gli errori di interpretazione clinica del caso sottoposto al suo esame sono così evidenti, che risaltano a prima vista. Egli, infatti, attribuisce al soggetto un ottimo stato di salute prima dell'infortunio, senza tenere in alcun conto quanto risultò dall'anamnesi da lui resa alla Clinica Medica, ove dichiarò che: « già da tempo, prima dell'infortunio, soffriva cefalea, senso di calore e debolezza generale »; ritiene senza alcuna plausibile ragione che lo stato febbrile verificatosi nei primi giorni fosse dovuto ad una malattia acuta intercorrente che qualifica « suburrale »; ritiene il soggetto semplicemente predisposto alle emopatie, malgrado i sintomi clinici della malattia siano manifesti, anche se la leucemia non fu subito sospettata dai medici curanti, non appena riportò l'ustione; non dà alcuna spiegazione, infine, su come un individuo predisposto in pochi giorni possa trasformarsi in un leucemico conclamato. Non dobbiamo dimenticare, infatti, che già pochi giorni dopo l'infortunio l'a. oltre alla febbre presentava lieve tumore di milza ed uno stato astenico, fatti questi che furono sospettati l'esponente di lesioni tubercolari non manifeste, tanto erano rilevanti. Dopo un mese solo dall'ustione, la malattia ha talmente progredito che il tumore di milza è voluminoso, lo stato generale scadentissimo, e la febbre è ricomparsa; l'esame del sangue dà la dimostrazione di una leucemia in stadio molto avanzato.

Come, di fronte a simili elementi, si possa parlare di leucemia latente, anzi più verisimilmente, come dice il perito, di semplice predisposizione? Come parlare di leucemia sorta, secondo ha avuto l'improntitudine di precisare il perito, il 6° o 7° giorno dopo la ustione?

Io non ripeterò le cose già dette, circa la probabilità che una leucemia anche a forma acuta decorra per un certo periodo subdolamente tanto da permettere di disimpegnare le ordinarie occupazioni, e l'inammissibilità dell'esplosione in pochi giorni di una leucemia conclamata. Il prof. Micheli ha ricordato nel suo parere che il decorso subdolo si verifica più facilmente nelle leucemie linfatiche. Egli disse di aver osservato (*Minerva Medica,* 1924, n. 1) un caso tipico di questa forma senza partecipazione di sorta delle ghiandole linfatiche esterne, senza scadimento delle condizioni generali, nel quale le alterazioni della crasi sanguigna erano profonde (200,000 globuli bianchi).

Nel caso nostro, non solo lo stato di salute non era buono prima dell'infortunio, ma la malattia dette segni della sua esistenza manifesta dopo pochi giorni, immediatamente, anzi, si può dire, dopo l'ustione, come lo dimostra la

constatazione dello stato febbrile, forse già esistente nei giorni precedenti, dato il senso di calore che il paziente disse di aver avvertito da qualche tempo prima.

Nè si può parlare di azione aggravativa esercitata dall'ustione. Fin qui si è attribuita una simile azione ai traumi interessanti la milza o il midollo delle ossa o aventi la loro ripercussione generale su tutto l'organismo, non a lesioni traumatiche lievi, ad azione limitata, ed interessante i primi strati della cute, come quella riportata dall'a.

Le ustioni, è vero, possono portare ad una rapida disintegrazione di sostanze proteiche ad azione tossico-emolitica; le modificazioni, però, che esse apportano alla crasi sanguigna non solo sono passeggere, ma non offrono la più lontana analogia con quelle caratteristiche della leucemia. Nel nostro caso, in ogni modo, non abbiamo che una ustione di 2° grado delle dimensioni del palmo di una mano e non possiamo perciò parlare di immissione in circolo di una quantità tale di sostanze tossiche da agire come stimolo su tessuti emopoietici già predisposti ad ammalare o malati in modo latente.

L'andamento della forma morbosa presentata dall'a. corrisponde ad una delle più comuni evoluzioni della leucemia linfatica, la quale, dopo un decorso clinicamente più o meno latente, può assumere una evoluzione rapida, senza intervento di fattori causali diversi da quelli ignoti che hanno determinato l'insorgere della malattia.

Come disse il Micheli, nulla giustifica la supposizione che fra il trauma dell'a. e la leucemia da cui fu colpito sia esistito un rapporto causale o concausale; nulla permette di affermare che senza l'ustione il decorso avrebbe potuto aver esito diverso nel modo e nel tempo; nulla autorizza ad ammettere tra i due fenomeni alcun rapporto di dipendenza; inteso questo anche semplicemente come aggravamento di una forma morbosa di per sè stessa di esito fatale.

Siamo di fronte ad uno dei casi più evidenti di malattia occasionalmente rivelata dal trauma e quindi non risarcibile come infortunio (1).

II. — Traumi e cloroma.

Per illustrare maggiormente i rapporti di causalità fra traumi e leucemie trovo opportuno esaminare il problema anche a riguardo di altre emopatie che con le prime abbiano maggiore affinità.

Tra queste è indubbiamente il cloroma. Come dimostrò fin dal 1883 Waldstein, e confermò due anni dopo Recklinghausen, è questa una malattia siste-

(1) Quando questo lavoro già era stato consegnato in redazione, fu pubblicato il resoconto del II Convegno Infortunistico Toscano nel quale il prof. Leoncini discusse il tema Trauma e leucemia, a proposito di un caso da lui studiato come perito.

Si trattava di un giovane nel quale a 10 giorni di distanza da un lieve traumatismo fu osservata una leucemia acuta che lo trasse a morte dopo 35 giorni. Il Leoncini negò qualsiasi rapporto fra l'infortunio e la leucemia. In tesi generale egli afferma che la scienza ignora se un trauma possa comunque influire sulla insorgenza della leucemia; l'ipotesi però gli pare non concepibile quando si tratti di un trauma circoscritto, dato che la leucemia è una malattia generale di tutto il sistema linfomieloide. (*Giornale di Medicina ferrov.*, 1926, n. 3).

matica primitiva degli organi linfo ed emopoietici caratterizzata dal colorito verde delle sue neoproduzioni, le quali hanno struttura linfoadenica e mieloadenica con reperto ematologico identico a quello delle leucemie. Il colorito verde, però, non è un carattere specifico della malattia, come vorrebbe il suo nome; vi sono infatti cloromi completamente incolori che presentano le stesse note cliniche ed anatomo-patologiche di quelli colorati.

La grande maggioranza degli autori considera oggi il cloroma come una forma leucemica. Le divergenze sorgono quando si tratta di stabilire il posto che esso deve prendere nella famiglia delle leucemie. Alcuni lo identificano completamente con queste; altri, come tra gli italiani Di Cristina, Mensi, Caronia, ritengono che il cloroma meriti un posto a sè, per i suoi caratteri clinici ed anatomo-patologici, e per una speciale malignità, sebbene questi fatti, come pure la colorazione verde, non siano sufficienti ad attribuirgli autonomia nosografica.

È certo, in ogni modo, che le alterazioni anatomo-istologiche e la formula ematica non sono sostanzialmente dissimili da quelle che si osservano nelle varie forme di leucemia, e perciò uno stretto rapporto corre tra le due malattie.

Come le leucemie, i cloromi si dividono in acuti e cronici, e secondo la formula sanguigna in mieloidi e linfoidi.

Vi è anche per il cloroma, descritto la prima volta nel 1821 da Allen Burns, una teoria neoplastica (Virchow, Dietrich, Chiari, Banti, ecc.) ed una teoria, che oggi pare prevalere, iperplastica (Pappenheim, Naegeli, Roman, Fabian, Manini, ecc.).

Nel cloroma vi sono localizzazioni preferite, ciò che, come vedremo, è della massima importanza per l'interpretazione dei casi a presunta etiologia traumatica: fossa cranica anteriore, etmoide, periostio delle ossa dell'orbita, rocca petrosa; si hanno perciò sintomi clinici caratteristici, tra i quali quasi patognomonico può dirsi l'esoftalmo.

Ipotesi etiologiche - Il trauma. — Ignota ci è l'etiologia. Quantunque, allo stesso modo che per le leucemie, la teoria infettiva manchi ancor oggi di una base sicura, tuttavia la maggior parte degli autori tende ad ammettere un rapporto tra cloroma e malattie infettive. Di fronte a cause tossi-infettive e ad agenti infettivi di varia natura, si avrebbe una reazione iperplastica del tessuto ematopoietico.

Le ricerche batteriologiche praticate da Cirincione, Pope, Reynold, Manini ed altri ebbero risultato negativo; non fu trovata contagiosità; è da escludersi che anche per questa emopatia esista un agente specifico.

Secondo Caronia il cloroma è il risultato di momenti etiologici ignoti, che agiscono determinando un'abnorme iperplasia degli organi ematopoietici in individui che si trovano in particolare stato di predisposizione, al quale non sarebbero estranei la tubercolosi, la sifilide ereditaria o acquisita, il rachitismo, la malaria, ecc. Le infezioni acute o croniche, generali o locali, agirebbero quando hanno preceduto di poco lo sviluppo della malattia.

Come causa predisponente è stata invocata anche l'età infantile; non avrebbe importanza l'ereditarietà. Molti autori hanno messo in rilievo il fattore trauma, sia che esso interessi la regione splenica o segmenti dello scheletro.

Il Manini, della Clinica del prof. Zeri di Roma, che del cloroma si è occupato recentemente in una lucida e pregevole monografia, è d'avviso che in alcuni casi il trauma abbia dato rilievo a disturbi esistenti, e quindi non ha alcun rapporto con l'insorgere della malattia. Solo in qualche caso sembra all'autore innegabile che il trauma abbia per lo meno favorito e preparato le condizioni per l'insorgere del processo morboso.

Per conoscere su quali basi si fondi l'influenza del trauma sullo sviluppo del cloroma, esaminerò, come feci per la leucemia, la casistica invocata dai sostenitori dell'esistenza di nesso.

Casistica. — Essa è tratta dalla monografia del Manini, la più recente e completa sull'argomento, il quale raccolse 98 casi di cloroma noti nella letteratura, ai quali ne aggiunse 4 di osservazione diretta. A 6 soltanto di essi fu attribuita dagli autori un'etio-patogenesi traumatica.

1) Hillier (1853): una bambina di 6 anni in seguito ad un trauma all'occhio destro comincia a presentare cefalea, dolore al globo oculare, diminuzione e poi perdita di vista, esoftalmo. La malattia durò complessivamente 7 mesi. All'autopsia vennero riscontrate tumefazioni a carico del periostio della cavità orbitaria destra, delle ossa temporali, delle vertebre, di colore verde.

Non sono indicati nè il genere, nè la gravità del trauma; in ogni modo questo avrebbe colpito il globo oculare non l'orbita o le ossa facciali. Poichè in queste ossa si ha, nella grandissima maggioranza dei casi, la manifestazione locale del cloroma, è chiaro che i fenomeni oculari gravissimi comparsi subito dopo il trauma non possono non essere che l'indice di una malattia già in stato avanzato all'epoca del trauma stesso, interessante le ossa della cavità orbitaria. Uno sviluppo così rapido di fenomeni secondari, quali quelli a carico dell'occhio, non si sarebbe potuto verificare in un soggetto sano. Poichè, inoltre, molto frequentemente il dolore oculare è il primo sintomo con cui la malattia si manifesta, è molto probabile che in questo, come in tutti gli altri casi in cui nell'anamnesi è registrato un trauma oculare in bambini, l'autenticità del trauma sia molto discutibile. È facile, infatti, che da parte dei famigliari, nella ricerca del perchè della improvvisa comparsa dei dolori oculari, il trauma sia stato o involontariamente suggestionato, o identificato in uno di quei comuni accidenti, senza importanza patologica, della vita ordinaria. Il trauma, in ogni modo, se vi fu, non ha fatto che rivelare la malattia già in evoluzione.

2) Chiari (1883): un bambino di 6 anni si lagnava di forte dolore ad uno dei molari di sinistra, superiormente. Subito dopo l'estrazione del dente comparve localmente una tumefazione di colorito verdastro. In seguito si verificò

dolore agli occhi, esoftalmo bilaterale, ecc. All'autopsia fu riscontrata una neoformazione a carico del mascellare superiore che riempiva completamente i seni e protrudeva in basso nella bocca, ed in alto nel pavimento orbitale. Che il dolore al molare fosse conseguenza del cloroma già sviluppatosi nel mascellare superiore non mi pare dubbio; la rapida comparsa della neoformazione subito dopo l'estrazione del dente e la rapida sua diffusione alle ossa facciali ne sono la prova sicura.

L'interpretazione traumatica è in questo caso delle più assurde. Parecchi sono, infatti, i casi, registrati da Gade e da altri, in cui la malattia esordì con dolore di denti, ed in cui la manifestazione del cloroma al mascellare ebbe luogo immediatamente dopo questo sintoma, anche senza l'estrazione di denti. Il dolore al molare, come quello al globo oculare del caso precedente, non era che un sintomo secondario della malattia già in atto.

3) Rosenblath e Risel (1902): un ragazzo di 8 anni dopo un trauma al capo cominciò ad essere apatico e a lagnarsi di cefalea, dolore ai bulbi oculari, disturbi visivi, comparsi a poco a poco, esoftalmo bilaterale. Dopo circa 4 mesi si ha esito letale in seguito ad abbondante epistassi. All'autopsia neoformazioni verdastre nelle cavità orbitarie, nello sterno, nella colonna vertebrale; molti gangli linfatici pure colorati in verde. Anche in questo caso non è indicata nè l'entità del trauma, nè la regione precisa del capo su cui esso agì. Quel che interessa si è che la localizzazione della neoformazione si verificò, clinicamente ed anatomo-patologicamente, nella cavità orbitaria, ove il trauma, che avrebbe colpito il capo, certamente non esercitò la sua azione. Non è fuor di luogo ricordare a questo proposito, che una delle condizioni che si esigono per ammettere medico-legalmente un nesso tra traumi e tumori è che i primi agiscano sulla sede ove poi si sviluppa il neoplasma. Dato poi che l'apatia e la cefalea comparvero subito dopo il trauma, e che il cloroma ha tra i sintomi con cui primieramente si manifesta la cefalea, non sono fuori di luogo le considerazioni svolte, a proposito dell'autenticità del trauma, nel primo dei casi descritti: anche in questo caso si tratta di un ragazzo.

La rapidissima evoluzione della malattia, in ogni modo, con i soliti sintomi e le solite localizzazioni orbitarie, dimostra che il trauma cefalico non ebbe alcuna influenza sul suo sviluppo. Alla cefalea infatti seguirono sintomi non dubbi di malattia in stato già avanzato nelle cavità orbitarie, come i dolori oculari, i disturbi visivi e l'esoftalmo.

4) Pfeiffer (1906): un bambino di 4 anni dopo un trauma al capo cominciò ad avvertire dolori alle regioni auricolari ed ipoacusia fino alla sordità; più tardi comparvero adenopatie multiple, esoftalmo bilaterale, tumore di milza. La malattia durò due soli mesi. All'autopsia: neoformazioni verdi delle cavità orbitarie, sulla dura madre, nella rocca petrosa, nelle vertebre, nello sterno, negli organi interni.

Valgono anche per questo le considerazioni svolte per quello precedente.

5) Port e Schutz (1907): un giovane di 16 anni riportò durante il lavoro schiacciamento di un dito. In corrispondenza della cicatrice residuata alla ferita (non è detto dopo quanto tempo) si formò un ispessimento con delle

punteggiature giallo-verdastre dalle quali, mediante puntura, fuoriuscì pus verdastro. Il soggetto intanto deperiva ed aveva febbre discreta. All'esame clinico non risultarono tumefazioni gangliari, nè aumento di volume degli organi ipocondriaci. Morte nel corso di tre mesi. All'autopsia: infiltrazione verdastra della narice sinistra, della mucosa del palato e del faringe; aumento di volume dei gangli superficiali, di quelli mediastinici e meseraici e della milza; altre infiltrazioni verdastre nel periostio delle ossa craniche e dello sterno. Il caso è molto dimostrativo per il decorso subdolo della malattia, senza sintomi in vita delle localizzazioni che all'autopsia, dopo pochi mesi, furono trovate cospicue e diffuse a molti organi: esso è di ammonimento a coloro che dalla mancanza di manifestazioni locali prima del trauma vogliono dedurre l'assenza della malattia.

Nel dito traumatizzato non abbiamo alcuna neoformazione cloromatosa. I sintomi notati a carico della cicatrice, pus verdastro, sono l'indice delle alterazioni già esistenti, ad un grado avanzato, nel sangue; si sa anche che negli stati emopatici il decorso delle ferite procede in modo anormale e che facili sono le suppurazioni. Non solo dunque il trauma locale al dito non dette origine alla malattia, nè la localizzò, ma tutti i sintomi clinici rilevati dopo di esso e le alterazioni riscontrate all'autopsia fanno ritenere sicura l'esistenza della malattia prima dell'infortunio.

6) Roman (1913): un soggetto dopo un trauma all'addome accusò dolore all'ipocondrio, specie a sinistra, e nel contempo deperì e si anemizzò progressivamente. Comparvero in seguito dolori ossei in varie parti del corpo. Obiettivamente si riscontrarono adenopatie multiple, modico aumento di volume del fegato e della milza. All'autopsia: infiltrazioni verdastre al midollo delle ossa e ai gangli linfatici; milza trasformata in una massa d'aspetto linfosarcomatoso. Anche in questo caso mancano molti elementi per poter fare deduzioni medico-legali su solide basi: la gravità del trauma, la regione su cui agì; la durata della malattia, ecc. Tuttavia sappiamo con sicurezza che subito dopo il trauma addominale si manifestò il deperimento organico ed un'anemia progressiva. Mi pare adunque che possa dirsi che il trauma non ha provocato l'insorgere della malattia, ma ha messo questa in rilievo, abbia o no esso interessato la milza. È evidente che lo sviluppo di uno stato morboso come il cloroma non può avere un inizio fulmineo.

In nessuno pertanto dei casi per i quali si è potuto rintracciare un trauma nell'anamnesi, si può ad esso attribuire un qualsiasi valore causale nello sviluppo e nel decorso della malattia: tutt'al più il trauma fu un accidente che mise in evidenza lo stato morboso. Mentre, infatti, non esiste alcuna prova che escluda che il cloroma non preesistesse al trauma, per mancanza di accertamenti clinici anteriori, abbiamo in tutti i casi, o poco prima, o poco dopo, sintomi indubbi di una malattia già in evoluzione; è probabile anzi che in qualche caso il trauma non sia esistito, o non abbia avuto alcun valore patologico. Per il cloroma, ancor più che per la leucemia, si può concludere che la casistica è completamente negativa per l'esistenza di un nesso di qualsiasi genere tra cloroma e trauma.

Trauma ed anemia perniciosa progressiva.

Anche l'anemia perniciosa progressiva è una emopatia che per la sua patogenesi ha molte affinità con le leucemie.

Esaminerò quindi, anche per questa malattia, i possibili rapporti di nesso con il trauma, argomento del quale si è occupato pochi anni or sono anche il Mino della Clinica Medica di Torino.

Accennerò di sfuggita alla questione tuttora aperta circa le anemie che si devono raggruppare sotto quel nome. Esso fu dato per la prima volta da Biermer (1868-72) ad una anemia idiopatica essenziale, la cui autonomia clinica era data dall'intensità della deglobulizzazione, dal carattere pernicioso e progressivo del decorso, dall'etiologia sconosciuta: questa forma fu chiamata, e lo è tutt'oggi, criptogenetica.

Alcuni autori isolano la malattia di Biermer dalle altre anemie gravi, sintomatiche, e le conservano un posto autonomo come entità morbosa; altri invece respingono questa netta separazione, avendo dimostrato che le anemie più chiaramente sintomatiche possono comportarsi sotto l'aspetto clinico, anatomico-citologico ed evolutivo, come la malattia di Biermer. I perfezionamenti ottenuti nei processi di investigazione hanno considerevolmente diminuito il numero delle anemie idiopatiche criptogenetiche; ricordiamo le anemie da botriccefalo, da anchilostomia, da nefrite azotemica, da endocardite maligna lenta. Tuttavia esistono ancora casi nei quali non si è riusciti a scoprire una causa certa; attualmente però nessun segno clinico, biologico, ematologico ed anatomico esiste che sia patognomonico di tali forme: il fatto che la loro etiologia è sconosciuta non permette di farne una malattia a parte, ad eziologia unica.

L'anemia perniciosa progressiva è considerata una malattia del sistema emopoietico, in cui una causa, per lo più sconosciuta, agisce primitivamente sugli emocitoblasti (unicisti) in qualunque punto si trovino del sistema tessurale, ne paralizza in parte l'azione leucopoietica provocando leucopenia, e la funzione eritrocitica normale, e li orienta verso la formazione degli elementi embrionali (megaloblasti primitivi). Ha importanza per noi il fatto che anche nelle anemie perniciose, come nelle leucemie, le alterazioni isto-patologiche non sono riposte in questo o in quell'organo, ma in tutto il tessuto ematopoietico, in tutte le sue sedi.

Ipotesi etiologiche - Il trauma. — Varie furono le ipotesi formulate per spiegare la causa delle anemie perniciose criptogenetiche.

Secondo Matthes, il fatto che nella malattia non manca febbre e tumore di milza farebbe pensare ad una malattia infettiva o tossi-infettiva cronica. Hunter pensa che l'affezione derivi da infezione boccale (piorrea) diffusa poi allo stomaco; Hurst l'attribuisce ad una tossina emolitica prodotta da alcune infezioni del tubo intestinale; altri ad una tossina intestinale.

Tutte le ricerche batteriologiche praticate nell'uomo per riprodurre la malattia sono riuscite negative. Le esperienze fatte iniettando sostanze tossiche

per i globuli rossi e per gli organi ematopoietici hanno illuminato circa la patogenesi delle anemie gravi sintomatiche prodotte nell'uomo dalle medesime sostanze, ma non hanno portato alcuna luce sul problema etiologico delle anemie criptogenetiche. Ciò si può dire sia per le ricerche di Tallquist sulla sostanza lipoidica emolizzante estratta dal botriocefalo, sia per quelle praticate da diversi autori con la toluendiamina, il benzolo, ed i corpi radioattivi.

Le ricerche sperimentali dei due Seyderhelms sulla contagiosità ed inoculabilità dell'anemia perniciosa del cavallo, dovuta secondo le ricerche di Carré e Vallée (1904) ad un virus filtrante, non possono aver valore per l'anemia dell'uomo, perchè caratteri essenziali distinguono le due malattie pur avendo esse molte analogie anatomo ed istopatologiche.

Due ipotesi possono oggi esser fatte circa l'eziologia delle anemie criptogenetiche: o esse sono dovute ad un agente specifico ancora ignoto, o più verisimilmente sono dovute a cause diverse di cui nessuna veramente specifica, che agiscono su un terreno specialmente predisposto.

Il problema etiologico, dunque, si trova allo stesso punto di quello delle leucemie.

Se però sconosciuta è la causa essenziale della malattia, come per le leucemie sono state riconosciute delle cause predisponenti necessarie anche per lo sviluppo delle anemie sintomatiche, come è dimostrato dal fatto che non tutti i malati, ad esempio, di antichilostomiasi o di botriocefalosi, contraggono l'anemia perniciosa. Gli autori più moderni danno molto valore alla costituzione individuale ereditaria od acquisita. Il fattore predisponente sarebbe, secondo il Martelli, riposto in una costituzione morfologica speciale caratterizzata dallo scheletro fragile con iperplasia ossea a spese della cavità midollare; è la stessa costituzione che abbiamo visto invocare per la leucemia.

La predisposizione ereditaria spiegherebbe i casi in cui fu osservato il carattere familiare della malattia (Gilbert, Weill, Roth, Martelli ed altri).

Fu attribuito anche valore predisponente alla sifilide ereditaria (Martelli e Weil), alla tubercolosi, alla malaria. Come cause coadiuvanti furono invocate quelle cui si può attribuire lo stesso ufficio in tutte le malattie: insufficenza alimentare, il freddo umido, le cattive condizioni igieniche, gli strapazzi fisici, le gravidanze ripetute, gli allattamenti prolungati, le malattie lunghe e debilitanti, le emorragie persistenti di organi interni; queste cause agirebbero mettendo in valore le deficenze costituzionali.

Eichorst, Stern, Thiem, Curtin, Filchenfeld, Zadek, ammettono un nesso di causalità tra traumi ed anemie perniciose. Contestano l'esistenza di un nesso qualsiasi: Orth e Bloch.

Il Mino ammette la possibilità teorica che, sull'organismo di un individuo per la sua costituzione facilmente esposto a risentire fortemente nel sistema ematopoietico, l'influenza di un trauma possa provocare alterazioni tali da aversi lo sviluppo di uno stato patologico manifesto. Le esperienze fatte dal Bloch per provocare alterazioni nei tessuti ematopoietici mediante lesioni delle ossa e del midollo, ebbero risultato negativo.

Casistica. — Come per la leucemia ed il cloroma, passerò in rassegna critica i casi per i quali fu discussa la possibile eziologia traumatica; la casistica nota fu riportata dal Mino nel suo pregevole studio; ad essa quindi mi riferirò.

1) ORTH (1904): un operaio addetto ai forni il 31 maggio 1902 riportò una lieve contusione al torace. Riprese il lavoro dopo 15 giorni, ma dovette lasciarlo dopo altri 10 per lo sviluppo rapido e progressivo di una anemia perniciosa, che lo trasse a morte ai primi di agosto, due mesi, cioè, dopo l'infortunio. È risultato che già qualche tempo prima del trauma il soggetto era molto pallido. Risulta evidentemente, sia da questo dato anamnestico molto prezioso, sia dal rapido decorso della malattia, che il soggetto era già affetto da anemia perniciosa prima del trauma e che nessuna influenza questo esercitò sul decorso progressivo di essa.

2) BLOCH (1904): egli ha negato, e giustamente, il nesso con un trauma in caso di anemia perniciosa comparsa dopo 8 anni da una contusione al torace e da una lesione delle ossa e delle parti molli del naso.

3) THIEM (1909): un fornaio di 45 anni di colorito pallido cadde da una scala mentre trasportava un sacco di farina, riportando contusioni al dorso, alla metà sinistra del capo e forse commozione viscerale e cerebrale. Le lesioni traumatiche seguite da pleurite guarirono rapidamente. Dopo qualche tempo (non è precisato quanto) si riscontrò all'ospedale il quadro evidente dell'anemia perniciosa. Morte circa un anno dopo l'infortunio. Il Thiem ritiene che il trauma abbia peggiorato la malattia.

Non mi pare dubbio che l'anemia fosse preesistente (pallore precedente) ciò che non è escluso anche dall'autore. Ritengo però non si possa neppure ammettere l'aggravamento, in quanto manca qualsiasi sintomo di acutizzazione della malattia dopo il trauma o concatenato con esso. Il quadro conclamato della malattia si ebbe dopo qualche tempo e non è che l'indice dell'anormale evoluzione del processo morboso.

4) FIELCHENFELD (1907): un medico di 32 anni il quale asseriva di non sentirsi bene da qualche tempo, figlio di madre morta per anemia perniciosa, e di padre pure morto per anemia di forma non doterminata, riportò a breve distanza due traumi: frattura doppia dell'avambraccio e caduta dalla motocicletta con perdita di coscienza. Ne seguì una malattia che dapprima fu ritenuta neurosi traumatica, e poi fu diagnosticata per anemia perniciosa. Morte sei mesi dopo il trauma.

A parte l'ereditarietà familiare, anche in questo caso è evidente la preesistenza della malattia. Si possono applicare perciò le considerazioni svolte per il caso precedente.

5) ZADEK (1920): nel primo caso descritto da questo autore (dei tre in cui su 50 esaminati esisteva un trauma nell'anamnesi) l'anemia perniciosa è sorta 16 anni dopo una frattura del cranio seguita da emiparalisi spastica e difficoltà di parola. Ritengo superfluo soffermarmi a discuterlo.

6) ZADEK (1920): un maestro di 38 anni fu ferito al capo da un colpo di fucile nell'aprile 1915. Residuò emiparesi spastica sinistra. Alla fine del 1917,

e cioè dopo più di due anni e mezzo, comparvero i primi sintomi dell'anemia. Nel giugno 1918 all'ospedale fu riscontrato il quadro tipico della malattia; morte dopo pochi giorni. Quantunque non abbiamo il lunghissimo intervallo del caso precedente tuttavia un periodo di latenza di quasi tre anni in una malattia che, dopo l'apparizione dei primi sintomi, decorre molto rapidamente, mi pare eccessivo per ammettere un'influenza del trauma sullo sviluppo dell'anemia. Questa difficoltà non la nasconde neanche il Mino, il quale avanza l'ipotesi che il fatto che il maestro diceva non sentirsi bene dopo il trauma possa interpretarsi come inizio della malattia.

A me pare però che un soggetto che ha subito la trapanazione del cranio possa non sentirsi bene anche se non covi una anemia perniciosa.

7) Zadek (1920): un operaio di 35 anni nel giugno del 1915 fu colpito da una sbarra di metallo all'occipite: ne derivò ferita del cuoio capelluto, che guarì in due settimane. In seguito il soggetto avrebbe avuto frequenti cefalee e non avrebbe ricuperato il benessere primitivo. Sul principio del 1916 si presentarono disturbi più gravi: pallore, stanchezza, deliqui. Nel marzo 1918 presentava chiari segni di anemia perniciosa; migliorò e fu dimesso. Alla fine del 1919 si aggravò notevolmente.

Questo caso è parso il più dimostrativo per il nesso fra trauma ed anemia perniciosa. Io non lo ritengo tale, perchè non mi pare possibile che la malattia possa essere insorta così rapidamente dopo il trauma senza quell'intervallo libero anche breve che è necessario perchè l'organismo varchi le frontiere della malattia. Nel soggetto abbiamo una serie ininterrotta di fenomeni che dinotano l'esistenza di uno stato morboso, che poi si rivela come anemia, subito dopo l'accidente traumatico. Per la preesistenza della malattia depone anche il suo decorso lungo a carattere cronico.

Concludendo io ritengo che, come per la leucemia e per il cloroma, così anche per l'anemia perniciosa progressiva, la casistica nota non abbia dimostrato l'esistenza di un qualsiasi nesso di causalità con i traumi riportati dai soggetti. L'anemia o preesisteva al trauma, o è a questo seguita a tanta distanza di tempo che è assurdo o, quanto meno azzardato, volere ammettere il rapporto tra i due fatti. D'altra parte il numero esiguo delle anemie perniciose costatato dopo traumi, mentre tanto numerosi sono i soggetti che, specie fra le classi disagiate, sono colpiti da lesioni traumatiche, sta a dimostrare la nessuna importanza di questo fattore come agente causale.

La guerra, che malgrado lo stragrande numero di traumi di ogni genere, non ha portato nessun contributo favorevole all'ipotesi della genesi traumatica di tutte le emopatie, dovrebbe ammonire coloro che hanno ancora dei dubbi, e convincerli che nei pochi casi in cui il trauma fu registrato nell'anamnesi, esso non rappresenta che un accidente di trascurabile valore.

Aggiungerò che, secondo asserisce il Mino, in una quarantina di casi osservati nella Clinica Medica di Torino, anche per le anemie perniciose, come già abbiamo visto per le leucemie, non si ebbe alcun cenno nè anamnestico, nè clinico, nè anatomo-patologico di traumi pregressi. Lo stesso risultato ebbe

il Bloch su 50 casi di osservazioni personali riguardanti in maggioranza operai e quindi soggetti proclivi per interesse economico ad invocare infortuni pregressi come causa della loro malattia. Il trauma può nell'anemia perniciosa, come nelle altre emopatie, come in genere in tutti gli stati morbosi, mettere in evidenza, dare rilievo alla malattia preesistente e richiamare su di essa l'attenzione, ma non è dimostrato che il suo intervento possa far ammalare di anemia perniciosa un individuo che non ne fosse in antecedenza affetto, come non è dimostrato che senza il trauma uno stato di predisposizione o di latenza della malattia non si sarebbe trasformato in malattia conclamata.

Il valore del trauma, perciò, nella genesi e nel decorso delle emopatie è da considerarsi nullo, non avendo nella migliore della ipotesi altro uffizio, secondo la classificazione del Borri, che quello di « causa occasionale spuria », semplicemente rivelatrice della malattia.

CONCLUSIONI.

1) Le nostre conoscenze sulla patologia delle leucemie non ci consentono di ammettere che traumi locali e generali possano avere influenza sul loro sviluppo; il trauma perciò non può annoverarsi fra le cause etiologiche ignote della malattia.

2) La casistica nota di presunte leucemie traumatiche non prova in alcun modo l'esistenza di un nesso qualsiasi di causalità tra leucemia e traumi.

3) Il trauma può, nelle leucemie, mettere soltanto in evidenza o dare rilievo alla malattia preesistente, richiamando su di essa l'attenzione; esso può quindi agire solo come elemento rivelatore.

4) La mancanza di nesso fra traumi e leucemie è confermata anche dall'inesistenza di rapporti di causalità fra trauma ed altre emopatie, come il cloroma e l'anemia perniciosa progressiva, affini alla leucemia.

Roma, giugno 1926.

BIBLIOGRAFIA.

Per le leucemie:

Brugsch e Schittenhelm. *Metodi di ricerca clinica.* Trad. Galli, Utet, 1916.
Brugnola. *Medicina infortuni sul lavoro*, 1909, n. 5, 6, 7. (Contiene la bibliografia dei casi di leucemia traumatica fino allora noti).
Castellino e Ferrata. Relaz. al XXIV Congr. di Med. interna, 1914.
Calabrese. Studium, 1908, n. 3.
Debove. Gaz. d. hôpitaux, 1905, n. 100.
Ebstein. Deut. Mediz. Wochenschr., 1894, n. 29-30.
Eppenstein. Ibid., 1907, n. 48.
Erb. Ibid., 1907, n. 21.
Graziani. Rif. Medica, 1915, vol. I, pag. 652.
Greiwe. Berlin klin. Woch., 1892, pag. 835.
Herrmann. Mittheil. des Inst. z. Behandl. u. Unfallverl. in Breslau, 1896.
Jannelli. Rif. Medica, 1923, n. 17.
Lenaz. Gazz. Ospedali e Cliniche, 1924, n. 1.
Leone. Rif. Medica, 1922, n. 32.
Leube. In Trattato di Leyden e Klemperer, vol. III.

MANINI. *Contributo allo studio della leucemia acuta.* Roma, Piaggesi, 1923.
MARTELLI. *Malattie del sangue.* Utet, 1913.
ID. Rif. Medica, 1914, n. 45, 48.
MARTINELLI. Policlinico, Sez. pratica, 1925, n. 36.
MICHELI. Minerva Medica, 1924, n. 1.
MORAWITZ. In Trattato di MOHR e STAEHELIN, vol. IV.
NAEGELI. *Trattato malattie del sangue.* Berlino, 1920.
PITTALUGA. *Malattie del sangue.* Madrid, 1917.
RUMMO G. *Emopatie splenomegaliche e leucemie.* Napoli, Ediz. Rif. Medica.
ID. Rif. Medica, 1915, n. 18.
RUMMO R. Ibid., 1916, n. 21.
SAMSON. Berl. klin. Woch., 1908, n. 5.
SCHUPFER. Policlinico, Sez. medica, 1905, fasc. 4.
SELLARDS e BAETIJER. Pedyatrie, 1916, fasc. 9.
STEFANELLI. Policl., Sez. prat., 1925, n. 20; Rif. Medica, 1925, n. 20.
STEMPEL. Monatschr. f. Unfall, 1903, n. 11.
STEINHAUS. Soc. Anat. et Pat., Bruxelles, 1910, 3 febr.
WEIL. Presse médicale, 1925, n. 71.
VOSWINKEL e DUNZELT. Riassunto in Rif. Medica, 1910, n. 51.
ZERI. Policlinico, Sez. medica, 1906.

Per il cloroma:

BANTI. *Trattato di Anatomia patologica.*
CARONIA. La Pediatria, 1922, n. 10.
CIRINCIONE e CALDERARO. Clinica Oculistica, 1903, novembre.
CHIARI. Zeitschr. f. Heilkunde, 1883.
DI CRISTINA. La Pediatria. 1914, fasc. 10.
FABIAN. Virch. Arch., 1907; Ziegler's Beitr., 1908.
FERRATA. *Morfologia del sangue normale e patol.* Soc. Ed. Libr., Milano.
HERZ F. Haematologica, Bd. XIII.
LANG. Arch. gén. de méd., 1893.
MARTELLI. Gazz. internaz. medicina, 1911.
MANINI. *Il cloroma.* Roma, Tip. Della Valle, 1922. (Contiene vasta bibliografia).
ID. Rivista ospit., 1924, n. 1.
MENSI. La Pediatria, 1920.
PAPPENHEIM F. Haematologica, 1912, vol. XIII.
PFEIFFER. Münch. med. Woch., 1906, n. 39.
PORT e SCHUTZ. Deut. Arch. f. klin. Med., 1907.
RAVENNA. Giorn. di Clinica Medica, 1921, fasc. 17 e 18.
ROCCAVILLA. Pathologica, 1911.
ROMAN. Beitr. z. Pathol. Anat. u. Allgm. Path., 1912.
RISEL. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. LXXII.
ROSEMBLATH. Arch. f. klin. Med., Bd. LXXII.
STERNBERG. Ziegl. Beitr., 1905, vol. 37.

Per le anemie perniciose progressive:

BLOCH F. Haematologica, 1904, n. 5.
FERRATA. Ibid., 1920, n. 1.
FEILCHENFELD. Mon. f. Unfallheilk., 1907.
MARTELLI. Mondo medico, 1917, n. 1-2.
MICHELI. Folia Medica, 1916.
MINO. Giorn. Medic. Ferrov., 1921, n. 5-6.
ORTH. Amtl. Nachr. des R. V. A., 1904, p. 490.
THIEM. Handb. d. Unfall, 1907.
ZADEK. Münch. med. Woch., 1920, n. 33.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: A. DIONISI

Gli effetti dell'asportazione delle capsule surrenali nel coniglio sui vasi e sui principali sistemi organici

per il dott. FILIPPO GUCCIONE, aiuto.

Con le presenti ricerche mi sono proposto di contribuire allo studio degli effetti dell'asportazione delle due capsule surr. (biectomia) o di una sola (emiectomia) sull'aorta, e sulla maggior parte degli organi di coniglio.

Alcuni di tali animali furono solo scapsulati totalmente o parzialmente e sacrificati dopo un certo periodo di tempo; altri dopo lo scapsulamento furono trattati con i prodotti principali delle capsule, cioè con adrenalina o colesterina; uno con tutte e due le sostanze.

Come controllo degli animali normali furono trattati con adrenalina o con colesterina.

Tali ricerche furono suscitate dalle controversie esistenti sull'azione delle capsule e dei loro prodotti sui vasi e dai numerosi problemi connessi con la patologia dell'ipertenzione che ho cercato d'indagare anche con lo studio di materiale umano, come dalle ricerche pubblicate contemporaneamente a questa nota.

Credo opportuno intanto di premettere i principali risultati ottenuti dai vari autori sugli effetti dello scapsulamento nei mammiferi e nei selacei e sul valore funzionale delle due sostanze con speciale riguardo ai vasi.

Avendo poi trovato modificazioni di struttura interpretate come forma zioni mieloidi in vari organi ho pure riassunto tale quistione che è anch'essa oggetto di controversie.

Il primo tentativo di asportazione delle capsule surr. si deve a Brown-Séquard, il quale nel 1856 comunicava all'Acc. di Sc. Med. di Parigi i risultati dei suoi studi sulla biectomia di detti organi in cani, conigli, cavie, ratti.

L'A. era stato indotto a tale studio dal noto lavoro di Addison (1855) sulla tubercolosi delle capsule surr., che, com'è noto, individualizzò per una malattia a sè ben definita clinicamente e anatomicamente, richiamando per il primo l'attenzione sulla importanza di tali organi.

Tutti gli animali operati da Brown-Séquard morirono non più tardi di 11

ore con sintomi di astenia, disturbi respiratori, circolatori, convulsioni clonico-toniche. In base a tali risultati l'A. concluse che i surreni sono organi indispensabili alla vita.

Gratiolet, che insieme ad altri intraprese subito dopo lavori di controllo, credette che la morte fosse dovuta esclusivamente al traumatismo operatorio. Quasi contemporaneamente il Philippeaux, essendo riuscito a mantenere in vita dei ratti albini biectomizzati, si accostava all'ipotesi di Gratiolet.

Oggi non è più lecito dubitare dell'importanza di tali organi, come aveva intuito Addison prima e Brown-Séquard poi. Quest'ultimo, infatti, in un secondo lavoro, pubblicato nel 1857 in risposta alle critiche di Gratiolet e Philippeaux, osservava che la morte negli animali biectomizzati era costantemente preceduta da una sintomatologia ben definita del tutto differente da quella che è dato comunemente osservare nella morte per trauma.

Da Brown-Séquard ai tempi attuali numerosissimi autori si sono occupati dell'argomento. Tra i nostri ricordo così a caso: Foà, Vassale, Zanfrognini, Marenghi, Tizzone, Torrini, Russo-Giliberto, Di Mattei, Carraro, Catteretti, Traina, Lo Re, Frisco, Fabozzi, Pende, Supino, Morpurgo, Segale, Parodi, Lucibello, ecc.

Com'è facile intendere il risultato finale rispetto alla vita varia a secondo che gli animali vengono mono- o biectomizzati.

Le questioni vertono su quest'ultimi. Infatti, contrariamente all'opinione di alcuni autori, tra i quali ricordo Carraro, Kutnitzky, Kahn, è generalmente accettato che gli animali con la emiectomia, qualunque sia la loro specie, sopravvivono costantemente. Ciò dipende dall'ipertrofia della capsula superstite. In alcuni casi eccezionali si osserverebbe un transitorio dimagrimento, a volte seguito da morte.

L'ipertrofia dell'altra glandola può raggiungere gradi considerevoli; in una fase ulteriore, come avrebbe rilevato Pende in giovani animali, o si attenua e la glandola può riacquistare il volume ordinario. Ciò è importante perchè potrebbe giustificare l'affermazione di Kahn, il quale asserisce di non aver osservato ipertrofia anche dopo un anno e mezzo dalla emiectomia.

L'ipertrofia si ha costantemente e del resto non si comprenderebbe la mancanza di essa dato che si ipertrofizzano anche gli eventuali residui della capsula asportata, come è stato osservato da Hecht, Biedl.

Istologicamente, astraendo dall'aumento di volume, sarebbe dimostrata dalla presenza di numerose figure di cariocinesi tra gli elementi cellulari della corticale. Secondo Marenghi sarebbero visibili fin dal secondo giorno, crescerebbero nei successivi per raggiungere un massimo in 12ª-17ª giornata, non solo, ma sarebbero ancora rilevabili fin dopo 90 giorni. Tale reperto fu confermato da Lucibelli, Oppenheim e da altri.

Di più difficile dimostrazione è la ipertrofia della midollare nella quale è del tutto eccezionale rinvenire figure di cariocinesi. Il Pende in proposito af-

ferma che bisogna attenersi ad altri caratteri, come la presenza di più netti contorni cellulari, la forma cilindrica delle cellule, ecc. Aschoff poi scrive che una maggiore attività delle cellule della midollare è dimostrata da una maggiore intensità della cromoreazione.

Va ricordato che il concetto dell'ipertrofia di una delle capsule per difetto dell'altra è stato confermato da osservazioni tratte dalla patologia umana. Così Voit, Bramwell, Legg, Winslow videro in casi di difetto congenito di uno dei surreni, una netta ipertrofia dell'altra.

Ben diversamente stanno le cose in casi di biectomia.

Il comportamento degli animali così trattati varia non solo con la specie, ma anche a secondo della suscettibilità individuale.

Il rimanere in vita e la durata di questa variano a secondo che l'atto operativo venga eseguito in uno o in due tempi. In linea di massima può dirsi che il successo è tanto più probabile quanto maggiore è il tempo interposto tra l'asportazione delle due capsule; se l'asportazione viene eseguita in un tempo gli animali, salvo rare eccezioni, muoiono.

Tali esperimenti sono stati eseguiti sui più svariati animali: cani, conigli, cavie, gatti, ratti, cavallo (Berutti e Perosini), pecore, scimmie, rane, ricci (Strehl e Weiss), ecc.

Alcuni di essi, le cavie ad es., non sopravvivono a lungo, anche se la biectomia viene eseguita in due tempi e a intervalli di più settimane. Marenghi osservò che le cavie da lui biectomizzate in due tempi, a distanza di 21 giorno tra il primo e secondo intervento, sopravvivevano appena sei giorni. Altri animali, i conigli e i ratti ad es., se operati in due tempi, sopravvivono per dei mesi, come dimostrarono Marenghi, Vassale. Alcuni conigli per altro con un identico trattamento non resistono.

Secondo Kristopengo i conigli sopporterebbero costantemente la biectomia eseguita in un tempo. Ciò deve ritenersi erroneo; Abderhalden recentemente solo una volta mantenne in vita da 16 fino a 28 giorni due conigli così trattati su molti operati. All'autopsia rinvenne delle capsule surrenali accessorie grosse quanto un pisello.

Recentemente Kirsch operando a intervalli di 30-90 giorni riuscì a tenere in vita alcuni conigli per parecchi mesi; Kahn oltre un anno.

Tale diverso comportamento è in rapporto alla possibilità di accrescimento di capsule accessorie preesistenti.

A me piace ricordare in proposito che Brown Séquard nella sua polemica col Philippeaux emise sin d'allora l'ipotesi che la conservazione della vita dovesse spiegarsi con fatti di compenso da parte di altri organi: si riferiva al timo e alla tiroide. Boinet poi fece cenno di una ipertrofia della pituitaria, della tiroide, dei gangli linfatici, della milza. Più tardi Vassale e Zanfrognini emisero tra i primi l'ipotesi che la conservazione della vita dopo l'asportazione della midollare delle due capsule dovesse spiegarsi con una ipertrofia delle capsule midollari accessorie.

Il primo a richiamare l'attenzione sui surreni accessori fu Marchand. Oggi essi sono ben conosciuti e vanno distinti in surreni costituiti di sola corticale, di sola midollare o di entrambe le due sostanze. Tale distinzione è perfettamente comprensibile se si riflette che i surreni embriologicamente constano, come dimostrò per il primo Brün nel 1872, di due corpi distinti: il sistema interrenale e il sistema adrenalinico. Quest'ultimo si origina dagli abbozzi dei gangli simpatici. Le cellule che entrano a far parte di tali abbozzi (simpatogoni) si dividono in simpatoblasti e feocromoblasti. I feocromoblasti nell'ulteriore sviluppo si trasformano in cellule a granuli cromaffini che andranno a costituire la midollare dei surreni. Altre di tali cellule restano in accumoli sparsi lungo il territorio del simpatico formando i così detti « corpi gland. feocromi (paragangli) ».

Le due sostanze nei bassi vertebrati, i selaci ad es., restano divise, nell'uomo si riuniscono fin dal secondo mese della vita fetale. E poichè i corpi interrenali si originano presso l'abbozzo genito-urinario, ci si rende conto perchè i surreni accessori costituiti di sola corticale si rinvengono in vicinanza dell'apparato genito-urinario; quelli costituiti di sola midollare nel dominio di distribuzione del simpatico; quelli che constano di entrambe le due sostanze nelle immediate vicinanze dei surreni stessi.

Poichè tali organi sono poco sviluppati nelle cavie, abbondanti nei conigli e nei ratti, si comprenderà, per quanto si è detto sopra, il perchè le prime, a differenza dei secondi, non sopravvivono alla biectomia anche se eseguita in due tempi. Ammettendo poi delle variazioni individuali in animali della stessa specie si spiega il diverso comportamento, ad es., tra coniglio e coniglio.

Va notato intanto che il fatto della esistenza di tali organi rende impossibile tecnicamente l'asportazione di tutto il sistema feocromo e interrenale, il che viene alquanto a frustare lo studio sperimentale della biectomia.

Sempre a proposito della biectomia ricordo ancora che il Pepere attribuisce la persistenza in vita degli animali alla mancata asportazione di vere capsule surrenali accessorie. Secondo tale autore anche i conigli e i ratti, per quanto siano ben forniti di capsule accessorie non sopravvivino oltre 19-20 giorni per il fatto stesso che le due sostanze sono distanziate l'una dall'altra.

Accertato che alcune specie di animali tollerano la biectomia, gli autori si preoccuparono di verificare sperimentalmente a quale delle due sostanze spettasse una maggiore dignità biologica.

A tale intento furono intraprese numerosissime ricerche e con metodi vari. Tra i nostri Vassale, Zanfrognini in cani e gatti procedettero allo svuotamento di entrambe le capsule: gli animali ai quali veniva asportata contemporaneamente la midollare morivano. Gli AA. conclusero che la midollare fosse da sola indispensabile alla vita.

In tale senso si espressero numerosi altri ricercatori italiani e stranieri.

Ulteriori esperienze hanno messo in dubbio tale affermazione.

Il Biedl, sperimentando sui selaci, potè constatare che asportando in essi tutto il sistema interrenale, che, com'è noto, è distinto dal feocromo, gli ani-

mali non sopravvivono. Abderhalden poi riferisce che asportando in conigli prima una capsula e svuotando dopo qualche tempo l'altra dalla midollare l'animale sopravvive; se in un terzo tempo si asporta la capsula già svuotata l'animale muore.

Belle in proposito le esperienze del Pende sui gattini. L'A. in un primo tempo asportava una capsula; in un secondo recideva i nervi dell'altra, il che determina gravi alterazioni atrofiche della midollare; in un terzo tempo asportava la seconda capsula. L'animale non sopravviveva al terzo intervento, il che dimostra che essendo asportata una capsula è possibile senza gravi conseguenze una lenta riduzione della midollare dell'altra capsula, mentre l'asportazione della corticale è incompatibile con la vita.

Lo stesso Vassale nel lavoro pubblicato nel 1898, prima ancora di quello fatto in collaborazione con Zanfrognini nel 1902, scriveva che quando lo svuotamento è limitato alla sola midollare l'animale ha dei disturbi transitori, poi si rimette del tutto. Se invece lo svuotamento interessa buona parte della corticale l'animale muore con sintomi di cachessia in tre, quattro settimane. Nel successivo lavoro modificava il giudizio nel senso sopra detto. Così in definitiva le sue prime ricerche concordano perfettamente con quelle ulteriori di Biedl sulle raie (selacei), le quali morivano del pari dopo tre settimane circa.

Anche osservazioni tratte dalla patologia umana concorderebbero con queste ultime vedute. Così ricordo che Ulrich e Klebs hanno descritto casi con aplasia totale della midollare. Importante poi un'osservazione di Voit. In una donna di 50 anni con agenesia di una capsula surrenale avrebbe constatato una trombosi marantica della vena capsulare senza che fosse dato rilevare alcun disturbo clinico. Essendo in un secondo tempo sopravvenuta una emorragia con distruzione quasi totale della corticale si stabilirono senz'altro sintomi addisoniani.

L'importanza maggiore della corticale per Aschoff dipenderebbe dal fatto che essa ha una parte preponderante nel ricambio colesterinico.

Invero la importanza maggiore o minore di una o dell'altra sostanza è ben lungi dall'essere risolta. Forse è più verosimile ammettere, come si tende oggi, che l'azione delle due sostanze, per quanto morfologicamente distinte, sia l'una dipendente dall'altra. Bauer pensa addirittura che nella corticale si formi per così dire un prestadio dell'adrenalina, la quale poi verrebbe ulteriormente elaborata nella midollare. Aschoff però asserisce che morfologicamente non si ha alcun dato per ammettere una comunanza di lavoro tra le due sostanze; pensa che la riunione del sangue per così dire corticale e midollare avviene nella zona reticolata ove si versa nelle vene, però non sarebbe chiarito se ciò abbia una importanza clinica e farmacologica.

Accettando il concetto di una dipendenza funzionale tra le due sostanze si spiegherebbe il perchè la ipertrofia dei surreni accessori per imponente che sia non basta a supplire le due capsule, essendo in ogni caso indispensabile

la vicinanza dei due tessuti. Così si è visto che estirpando una capsula e trapiantando l'altra in un rene dello stesso animale si ha in un primo tempo completo benessere, poi morte. L'esame istologico della capsula trapiantata dimostra una riduzione o una completa scomparsa della midollare. Pende poi, seguendo lo stesso ordine di esperienze, ha potuto dimostrare in gatti giovani che i migliori risultati si hanno quando attecchiscono le due sostanze.

*
* *

È noto che dalla midollare è stata estratta una sostanza ben definita: l'adrenalina. Per la corticale è bensì assodato che ha una grande importanza nel ricambio colesterinico, ma non è stato possibile estrarre da essa alcuna sostanza ben definita: la colina, ad es., presente in essa si rinviene in altri organi.

Ora astraendo dai rapporti di interdipendenza della due sostanze che le cennate esperienze fanno ritenere verosimili, gli autori si sono occupati sia dello studio dell'adrenalina, sia della colesterina sempre allo scopo di meglio precisare il compito fisiologico delle capsule surrenali.

Data la vastità dell'argomento limito la esposizione a brevissimi cenni inerenti ai compiti del presente lavoro.

L'adrenalina, com'è noto, è una sostanza ad azione sicuramente pressoria ed agisce su tutti gli organi che restano sotto il dominio del simpatico.

Già prima che si riuscisse ad isolarla Schaefer e Oliver (1894) avevano dimostrato tale proprietà con estratti acquosi di capsule surrenali. Più tardi con l'estrazione dell'adrenalina (Takamine 1901) e con la preparazione di essa per via sintetica (Klotz) è stato reso facile lo studio di essa. La sua azione si esplica a dosi minime di un millesimo di millgr. (Frey).

L'aumento della pressione è dovuto a una azione diretta sui vasi. La sensibilità di questi varia da territorio a territorio; i più sensibili sono gli addominali. Sulle coronarie agisce in senso antagonistico. Sul cuore determina un rinforzo e un aumento delle sistole. Sperimentalmente gli autori si sono prefissi di verificare se fosse possibile di riprodurre in animali delle lesioni aortiche corrispondenti all'arteriosclerosi umana. Ciò era naturale in quanto non è possibile negare un rapporto tra cause meccaniche e arteriosclerosi. Si noti poi che alcuni autori, principalmente Wiesel e Schur, avevano osservato in casi di arteriosclerosi una ipertrofia della midollare. Questo dato di fatto non è stato concordemente accettato da ulteriori osservatori comunque giustifica appieno tali ricerche.

Sta di fatto che Josué, e sulla sua guida altri ricercatori, sono riusciti con iniezioni di adrenalina al millesimo, 2-3 goccie pro die, praticate per lungo tempo, a riprodurre lesioni aortiche che almeno macroscopicamente hanno una certa somiglianza con quelle rilevate nell'arteriosclerosi umana.

In favore della identità dei due processi si è invocato il fatto che le differenze sono da giustificare con la diversità di struttura dell'aorta dei conigli. Si potrebbe anche addurre a sostegno che secondo alcuni autori anche l'arterio-sclerosi umana, contrariamente alle affermazioni di Jores, si inizierebbe nella media. In tal senso si sono espressi Thomas, Ribbert, Faber ed altri. Comunque i due processi non sono per nulla paragonabili in quanto con l'adrenalina si determina una « mesonecrosi ».

È da osservare inoltre che in tali esperienze non può invocarsi il solo fattore meccanico, ma si deve anche ammettere un'azione tossica. Va ricordato infatti che le necrosi a volte si stabiliscono dopo poche iniezioni, eccezionalmente dopo una sola. Fischer sostiene addirittura che l'azione dell'adrenalina sia esclusivamente tossica. Külbs però pur accettando il concetto di un'azione tossica, ammette anche un'azione pressoria; osserva infatti che diversamente non si spiegherebbe la limitazione delle lesioni alle sole arterie. La quistione invero è ancora molto discussa e contradittoria. Basta pensare che lesioni del genere sono state riprodotte con la iniezione di adrenalina e di nitrito di amile che ne paralizza ogni azione e con molte altre sostanze chimiche.

Sul cuore a piccole dosi determina una ipertrofia del ventricolo sinistro, a volte del destro. Si notano inoltre emorragie, infiltrati perivasali, focolai di sclerosi. Fatti analoghi sono stati osservati anche nel fegato, nei reni, nell'ipofisi, nelle glandole sessuali e nei surreni stessi.

Ora se da un canto è indiscussa la proprietà pressoria dell'adrenalina tuttavia non è ancora ben definita l'importanza della midollare, che ne è l'organo produttore, in condizioni fisiologiche.

Secondo alcuni autori la quantità di adrenalina ordinariamente immessa nel sangue è in così scarsa quantità da non esercitare alcuna speciale azione. Ciò però non è rigorosamente esatto. Potrebbe darsi, come osserva Abderhalden, che quantità di adrenalina per sè inattive lo diventino per l'azione coadiuvante di altre sostanze; in tal senso pare che agiscano, ad es., gli amino-acidi.

Va ricordato intanto che le esperienze di Strehl e Weiss, i quali videro abbassare considerevolmente la pressione asportando una capsula e passando poi un laccio sotto il peduncolo dell'altra, non sono state confermate. Non solo ma si è visto che iniettando sangue di animali in istato di ipotensione in altri animali si ha un'abbassamento della pressione il che dimostrerebbe che l'abbassamento è in rapporto con l'azione di sostanze tossiche ad azione ipotensiva. L'adrenalina poi è stata bensì riscontrata nelle vene dei surreni, ma non negli altri territori vasali. Invero quest'ultima circostanza non esclude, per così dire, una circolazione adrenalinica. È ammissibile che essa, penetrando in circolo, subisca delle modificazioni così da non essere più dimostrabile. È noto infatti che essa va soggetta, ad es., a rapidi processi di ossidazione. Comunque, da questi brevi cenni risulta che la quistione è ancora molto discussa e contradittoria. Di recente Hoegler sostiene che essa è un prodotto

della midollare che ha una grande importanza per la regolarizzazione della pressione; aumenterebbe nelle ipertonie, mentre diminuirebbe negli addisoniani.

La midollare avrebbe inoltre dei rapporti con la glicogenesi e perciò col fegato, oltre che col pancreas; ma su tale quistione anch'essa molto controversa non credo opportuno dilungarmi.

La colesterina, come si è detto, è stata anch'essa oggetto di numerose ricerche. Fin dal 1858 Mettenheimer richiamò l'attenzione sulla presenza di speciali grassi nelle placche ateromatose dell'aorta. Lo stesso A. potè stabilire che essi, a differenza dei comuni grassi neutri, sono birifrangenti (anisotropi) e che derivano dalle combinazioni colesteriniche.

Oggi è noto che tali grassi in condizioni fisiologiche si ritrovano nei più svariati organi: nella corticale dei surreni sotto forma di esteri di colesterina e derivati (Buhl e Brunn), nell'ipofisi, nella tiroide, nelle paratiroidi, nel timo, nel testicolo (Dumin-Karwicka), nel corpo luteo (Kaiserling), nel sistema nervoso centrale (Rachmanow), ecc.

Sono stati inoltre riscontrati nei più svariati processi morbosi: nella polmonite (Buhl), in vecchi focolai emorragici (Kawamura), in casi di infiammazioni croniche, in casi di cancri e sarcomi (Versé), nel rene grinzo nefritico (Löhlein), nella involuzione del timo (Herxheimer), ecc.

Il concetto di Mettenheimer che i grassi anisotropi derivano dalla colesterina è stato ulteriormente confermato. Così Aschoff precisa che sono derivati degli esteri di colesterina, che si trovano nell'organismo, sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

L'A. seguendo tale ordine di idee distingue una « deg. grassa anisotropa » e una « deg. grassa isotropa ». Chalatow, tenendo conto dei rapporti dei grassi anisotropi con la colesterina, considera tale tipo di degenerazione come l'espressione di una « diatesi colesterinica ».

Sperimentalmente in animali di laboratorio — conigli e cavie — è stato possibile riprodurre delle lesioni vasali, dagli autori, ritenute identiche a quelle che si osservavano nell'aterosclerosi umana, mediante la somministrazione di sostanze ricche di composti colesterinici, come torlo d'uovo, cervello, brodo di carne (Boveri-Ignatowski), fegato (Steimbiss), latte (Saltykow) o con colesterina pura in emulsione oleosa. Ricordo in proposito che secondo Aschoff e Chalatow la rapidità di assorbimento della colesterina non è solamente in rapporto con la quantità della sostanza somministrata, ma anche con la qualità dell'olio impiegato per l'emulsione.

Chalatow consiglia l'impiego di olio di girasole più che quello di oliva in quanto è più ricco di acidi grassi non saturi e di altri lipoidi.

Nei conigli sottoposti a tale esperimento, i grassi anisotropi si depositano in grande quantità: 1) nelle cellule del reticolo del midollo, le quali aumentano considerevolmente di volume assumendo in tal modo una forma poliedrica, rotondeggiante; il protoplasma diventa vescicoloso, vacuolizzato. Tale cellule così modificate sono state denominate da Aschoff « pseudoxantoma-

tose » e da Chalatow « amebociti anisotropi »; 2) nell'apparato reticolo-endoteliale della milza nella quale si osservano anche processi reattivi da parte del connettivo 3) nel fegato ove si depositano nelle cellule di Kupffer e nelle epatiche; quest'ultime vanno successivamente in preda a processi regressivi e si disfanno, il connettivo prolifera; 4) nelle cellule interstiziali dei reni, segnatamente nella midollare; 5) nella corticale dei surreni, specie nella zona fascicolata. Le cellule così infiltrate si disfanno per il che seguono processi di proliferazione da parte degli elementi di connettivo (Krylow) e di iperplasia compensatoria attestata dalla presenza di figure di cariocinesi (Hueck); 6) nella pelle, nella cornea, negli organi sessuali; 7) nell'aorta.

Sulla deg. anisotropa dell'aorta e dei vasi in genere vanno ricordate le ricerche di Aschoff, Anitschkow, Chalatow, Hueck, Klotz, Wacker, ecc. Come si è detto tali lesioni dagli autori sono state ritenute nettamente somiglianti a quelle che si osservano nell'aterosclerosi umana.

Istologicamente e in una fase iniziale le cellule poste immediatamente al di sotto del rivestimento endoteliale si rigonfiano in modo da assumere un aspetto spugnoso, le fibre elastiche circostanti si dissociano.

In successione di tempo le cellule così modificate si disfanno; seguono processi proliferativi da parte del tessuto circostante in modo da riprodurre un quadro molto somigliante a quello dell'arteriosclerosi umana; Jores definisce tale alterazione di natura collagena connettivale. Secondo Wacker e Hueck si avrebbe anche modificazione e iperplasia del tessuto elastico e a secondo della durata e del trattamento anche delle fibre muscolari.

Anitschkow asserisce addirittura che senza colesterinemia non è possibile la insorgenza di processi arteriosclerotici. Sempre secondo lo stesso autore anche con una colesterinemia minima è possibile che si stabiliscano tali lesioni per l'intervento di fattori locali predisponenti. In tal senso da gran peso ai momenti meccanici il che è molto importante perchè rientra in giuoco il fattore pressione che si riconnette con l'adrenalinemia. Hueck e lo stesso Anitschkow hanno visto che con la colesterinemia sperimentale associata alla contemporanea somministrazione di adrenalina, le lesioni arteriose sono più gravi.

Chalatow in ratti ha visto che la semplice somministrazione di colesterina non basta a determinare la deg. anisotropa, che si ha quando si somministra contemporaneamente del fosforo.

Sempre rispetto all'importanza dei fattori meccanici va ricordato che Klotz con la sola sospensione, Biedl, Braun con la compressione dell'aorta addominale ed altri autori sono riusciti a riprodurre delle alterazioni nell'aorta caratterizzate da processi degenerativi e proliferativi, il che dimostra che essi in ogni caso devono favorire l'azione della colesterina.

Il Chalotow, avendo osservato che con la somministrazione di colesterina la deposizione dei grassi anisotropi si aveva oltre che nell'aorta anche in altri vasi comprese le vene e in altri organi, in una seconda serie di esperienze somministrò ad alcuni conigli dosi minime di colesterina e per lungo tempo, ad altri per tre mesi forti dosi, ma prima di sacrificarli li tenne in vita senza ulte-

riore trattamento per altri tre mesi. Così l'A. si proponeva di verificare la sensibilità dei vari organi alla colesterina e la rapidità di eliminazione.

Potè constatare la comparsa di lesioni nell'aorta mentre negli altri organi erano minime.

Aschoff al pari di Anitschkow identifica nettamente tali lesioni sperimentali con l'arteriosclerosi umana che sarebbe legata in tal modo a un sovraccarico di colesterina da parte dei succhi dei tessuti.

Si è detto più sopra che in condizioni ordinarie la corticale è ricca di esteri di colesterina e che nella colesterinemia sperimentale subisce un notevole aumento di volume. Ciò è molto suggestivo perchè un identico comportamento si osserva nella patologia umana in tutti i casi nei quali è possibile dimostrare una ipercolesterinemia. Così è stato rilevato tale fatto nell'arteriosclerosi, nel rene grinzo nefritico da Chauffard e in altri stati patologici. Può dirsi quindi che quando aumenta la colesterina nel sangue aumenta anche nella corticale dei surreni.

Ora è da chiedersi qual'è la posizione delle capsule surrenali (corticale) nel ricambio colesterinico, se cioè sono semplici organi di secrezione o di escrezione.

Grigaut e Chauffard ammettono senz'altro che la colesterina si forma in esse e che secondariamente viene immessa nel sangue. Ciaccio e Lowenthal al contrario affermano che essa assume i lipoidi dal sangue per elaborare speciali ormoni; Landau pensa del pari che sia preformata nel sangue. Sperimentalmente Grigaut e M. Rhothschild videro aumentare la colesterina nel sangue in seguito alla semplice emiectomia. Dopo qualche tempo si ha un ritorno ai valori normali, in coincidenza cioè colla ipertrofia dell'altra capsula, il che deporrebbe per una funzione escretiva delle capsule stesse. Però si è visto (Landau-Nee) che anche con la biectomia si stabilisce una colesterinemia il che contraddice la predetta osservazione.

Aschoff recentemente si esprime nel senso che le capsule vanno considerate solo come organi intermediari del ricambio colesterinico assieme al fegato e alle glandole sessuali. Comunque sarebbe l'organo più importante per il ricambio di alcuni lipoidi, specie gli esteri.

Osserva inoltre che dal punto di vista morfologico l'apparato R. E. delle capsule è del tutto indentico a quello degli altri organi perciò esse — più precisamente la corticale — devono considerarsi come organi di digestione e di escrezione. Il ricambio colesterinico sarebbe devoluto all'apparato R. E.

(*Continua*).

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1° Settembre 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Vittorio Ascoli.

Il sistema nervoso vegetativo nella infezione malarica.

Dott. D. Maselli, assistente.

L'assenza quasi completa di ricerche sul S. N. V. nella infezione malarica mi ha indotto, per consiglio e suggerimento del mio Maestro il prof. Vittorio Ascoli, ad eseguire uno studio particolareggiato in proposito.

Alcuni dei più salienti e più comuni fenomeni con cui suole di regola accompagnarsi l'accesso febbrile malarico, specie in alcuni tipi di infezione palustre, dimostrano chiaramente all'osservazione clinica il perturbamento di molte funzioni presiedute e regolate dal S. N. V. Culminano, fra tutti, i disturbi nel campo d'azione dei vasomotori; la normale funzione dei vasomotori cutanei appare particolarmente colpita e ripetutamente disturbata nel manifestarsi dei periodi febbrili e nello svolgersi della infezione malarica. Ciò fu compreso con intuito geniale da Guido Baccelli che « felicemente sintetizzò questo carattere fondamentale della febbre malarica nell'espressione: La malaria colpisce, nel sistema nervoso, specialmente la sezione ganglionica ». (V. Ascoli).

La funzione delle ghiandole sudoripare è di regola alterata, almeno nel periodo della febbre malarica, tanto quanto quella dei vasomotori. Già dai perturbamenti in questi due campi di azione del S. N. V., dal loro ritmico succedersi e ripresentarsi nell'accessuale ripetersi dei periodi febbrili, trae la febbre malarica le più note e tipiche caratteristiche che definiscono l'insorgenza e la fine dei singoli accessi. « Nell'accesso febbrile lo spasmo dei vasi periferici segna nel brivido il brusco montare della temperatura; la dilatazione consecutiva (polso ampio e molle, pelle arrossata e calda, traspirazione abbondante, sudore) prelude ed accompagna la rapida defervescenza ». (V. Ascoli).

I disturbi della innervazione vasomotoria, sopratutto, non si limitano alle semplici manifestazioni collaterali del periodo febbrile nel campo dell'innervazione vasale periferica, ma si estendono ancora al campo dei vasomotori dei singoli organi interni. (V. Ascoli).

Può così l'alterazione dei vasomotori di questi organi assumere importanza notevole (se non esclusiva) nella insorgenza e nella genesi di alcuni sintomi che compaiono fin dai primi accessi febbrili, nascono e si ripetono con il comparire della febbre, durano fin che la febbre dura e con il finire della febbre rapidamente si dileguano.

Probabilmente queste alterazioni del S. N. V. sono a base di alcuni dei fenomeni più comuni ad osservarsi e di cui si lagnano i malarici in modo del tutto episodico e passeggero quali i lievi disturbi gastro-intestinali, la poliuria pre- e postaccessionale, i disturbi della secrezione bronchiale, ecc. (V. Ascoli).

Le mutate condizioni nel campo di azione del S. N. V. possono avere molta parte non solo nel determinare la sede, ma bensì nel fissare e nel localizzare ad alcuni organi manifestazioni morbose.

Queste osservazioni cliniche ponevano ancora il problema, ed in più punti lo definivano, sulla parte che prendeva l'alterata innervazione vasale, ripercuotendosi sulla meccanica del circolo, nella genesi di alcuni fenomeni di alterata funzione circolatoria in alcuni periodi della febbre palustre ed in alcune specie di infezione particolarmente. Inoltre si intravvedevano le influenze che le condizioni del S. N. V. potevano avere sulle alterazioni del ricambio, della pigmentazione cutanea ecc. nella infezione malarica. Venivano così poste in luce differenze rimarchevoli tra i vari tipi di infezione malarica specie in riguardo alle condizioni del circolo.

Per l'intensità che alcune volte i fenomeni accennati possono raggiungere, per il loro particolare ripetersi e ripresentarsi e d'altra parte per lo svolgersi talvolta degli effetti dell'infezione in connessione con speciali ed individuali disposizioni del S. N. V., nascono vere e proprie sindromi particolari nel decorso dell'infezione malarica in cui l'alterazione funzionale del simpatico manifestatasi o accentuatasi durante la infezione malarica acquista particolare valore e preponderanza. Vanno segnalate così alcune sindromi, o particolarità di decorso a dir vero rare, quali l'emiperidrosi, una notevole e diffusa iperidrosi, l'intensa scialorrea, le differenze di pressione arteriosa fra

le due metà del corpo, alcune forme di epistassi (Signorelli), le modificazioni pupillari, l'urticaria, ecc.

In verità a noi, non ostante il numero considerevole di malati esaminati e visti, è accaduto solo di rado di trovarci di fronte a soggetti i quali presentassero, in modo da richiamare e colpire l'attenzione per la particolarità dei fenomeni, sintomi spiccati di tal genere. Così che la nostra esperienza sullo stato del S. N. V. in manifestazioni siffatte in cui il rapporto con una abnorme condizione preesistente del S. N. V. assume grande verosimiglianza, è assai scarsa.

È degno quindi di rilievo a questo proposito il caso di un malato presentante ad ogni risoluzione di un accesso febbrile una sudorazione veramente considerevole ed un'insistente scialorrea tali da non essere abitualmente osservabili.

Togliamo dalla storia clinica dell'infermo i rilievi più importanti per il nostro scopo.

P. U., di a. 27, operaio, figlio di ignoti. Nell'anamnesi remota nessuna malattia. Egli è stato sempre buon lavoratore ed ha atteso sempre alle sue occupazioni senza risentirne disturbi. Anche dopo le constatazioni da noi fatte durante lo svolgersi dell'infezione malarica non è risultato ad una indagine accurata che il malato sia andato soggetto a particolari manifestazioni e sensazioni che potessero richiamare l'attenzione su abnormi condizioni funzionali del S. N. V. eventualmente esistenti. L'infermo contrae l'infezione malarica per la prima volta ad Ostia ove si era recato 25 giorni prima dell'ingresso in Clinica. All'ingresso in Clinica l'infermo aveva presentato già tre accessi febbrili di tipo terzanario, ed egli stesso insisteva sulla sudorazione profusa con cui gli accessi si erano sciolti ponendo particolarmente in rilievo il comparire, qualche tempo prima del risolversi dell'accesso, di una spiccata scialorrea che gli permetteva di prevedere il finire della crisi febbrile. Contemporaneamente il malato era tormentato da un fastidiosissimo senso di caldo alla testa e da nausea.

Obiettivamente il malato si presentava di costituzione scheletrica regolare con armonico sviluppo delle parti: con robuste masse muscolari; con pannicolo adiposo piuttosto scarso. Psiche normale. Buona irrorazione delle mucose e della cute che appariva di colorito bruno-roseo senza manifestazioni particolari. A carico dei vari organi e sistemi non si pongono in rilievo alterazioni speciali se si eccettuino le modificazioni degli organi ipocondriaci comuni all'infezione malarica.

Milza dura, un po' dolente, regolare; lunghezza massima cm. 9. Fegato aumentato di consistenza, liscio; con bordo regolare; sulla emiclav. cm. 16. L'esame del S. N. è negativo. Pupille di media ampiezza reagenti alla luce ed all'accomodazione. Non tremori.

Nulla di speciale a carico dell'apparato pilifero e delle unghie. La tiroide non presenta alterazioni rilevabili all'esame fisico. L'esame radiografico del cranio mostra una sella turcica del tutto normale.

Urine: normali per quantità e qualità. Cutireazione: debolmente positiva. W. R.: devia il siero (nella convalescenza diviene negativa). Mx e Mn sia a d. che a s. 120-65. Esame sangue: Gl. r. 3.800.000; Hb. 60; Gl. b. 5300; Neutrof. 64; Eos. 0; Bas. 1; Linf. 27; Mon. 8; Presenza di pl. di t. b.; Azotemia 0.45; Glicemia 0.80.

Iniziatosi un primo accesso febbrile il malato non presenta particolarità speciali nell'insorgere e nel decorrere della febbre. La febbre inizia con brivido intenso; raggiunge 39.5 C. come temp. massima. Il polso diviene, cor-

rispondentemente alla febbre, frequente raggiungendo 104 pulsazioni. Però circa sei ore dopo l'inizio del parossismo febbrile comincia un'intensa sudorazione diffusa a tutto il corpo come in realtà a noi solo un'altra volta in maniera ancora più spiccata era occorso in Clinica di vedere alcuni anni or sono in un malarico che però non potemmo studiare dal punto di vista del S. N. V. Quasi contemporaneamente l'infermo comincia ad avere scialorrea anch'essa abbondante e vengono emesse durante 3 ore circa 180 cmc. di saliva molto fluida e chiara. La febbre cade e con la febbre il polso il quale raggiunge 58 pulsazioni nelle prime ore dopo la risoluzione dell'accesso, ed oscilla, nel periodo di apiressia intervenuto, tra 64 e 70. Nel giorno di apiressia interaccessuale l'esame del S. N. V. dà i seguenti risultati:

Vivace *dermografismo* rosso e bianco.

R. O. C. da 62 a 63 in 1'.

Prova della adrenalina (iniezione endovenosa di mmgr. 0.01 di Cloridrato di adrenalina Parke-Dawis).

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 110	130	135	120	115	115
P 68	92	66	72	74	70

Prova della pilocarpina: (iniezione endovenosa di mmgr. 7.5 di Cloridrato di Pilocarpina): Polso da 72 a 96. Intensa sudorazione. Senso di caldo specie alla testa. Neusea. Saliva in 1 ora cmc. 145.

All'inizio del successivo accesso febbrile le prove istituite danno:

Dermografismo bianco e rosso vivaci. *R. O. C.* da 98 a 92 in 1'.

Prova dell'adrenalina:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	150	165	130	110	125
P 102	130	116	104	106	104

La caduta della febbre si annunzia ancora questa volta con scialorrea (saliva emessa in ore 2.30 cmc. 160) e si inizia con profonda sudorazione. Il polso diviene ancora bradicardico (64 P. subito dopo la caduta della febbre).

Al cadere della febbre si hanno questi risultati dalle prove del S. N. V.:

Vivacissimo *dermografismo* rosso; vivace *dermografismo* bianco; *R. O. C.* da 82 a 68 in 1'.

Prova della pilocarpina: Polso da 60 ad 88 in 1'; sudore abbondante; vomito; arrossamento diffuso di tutta la cute; saliva cmc. 210 in 1 ora.

Al cessare di un terzo parossismo febbrile: sudorazione intensa, saliva emessa spontaneamente in 3 ore cmc. 90. Polso 66.

L'esame del S. N. V. dà:

Dermografismo rosso e bianco vivaci; *R. O. C.* da 70 a 56 in 1'.

Prova dell'adrenalina (endovenosa):

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 120	110	130	130	125	120
P 74	102	86	90	82	80

La febbre cessa spontaneamente dopo questi tre accessi febbrili.

L'esame del S. N. V. 8 giorni dopo la caduta della febbre dà:
1° giorno: *Dermografismo* bianco vivace; rosso vivacissimo. *R. O. C.* da 70 a 60 in 1'.
Prova dell'adrenalina:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 115	135	125	115	115	115
P 66	90	74	70	70	68

2° giorno: *Dermografismo* bianco e rosso vivace. *R. O. C.* da 68 a 62 in 1'.
Prova della pilocarpina: P. da 72 a 98. Intensa sudorazione, senso di caldo, rossore diffuso. Saliva cmc. 145 in 1 h.
3° giorno: *Dermografismo* rosso e bianco: vivaci. *R. O. C.* da 76 a 68 in 1'.
Prova dell'atropina (iniezione endovenosa di mmgr. 0.75): Polso da 62 a 88 in 3', secchezza intensa della gola, cefalea, forte cardiopalmo.
Durante l'apiressia non fu constatata l'insorgenza di alcun fenomeno particolare. È da notare invece che il polso, oscillante in media sulle 72 pulsazioni, frequentemente, senza cause apprezzabili, divenne spesso bradicardico per alcune ore della giornata (fino a 52).
I risultati degli esami praticati alla fine degli accessi febbrili, considerati nel loro complesso. sono quelli che si riscontrano sopratutto nella ipereccitabilità del sistema parasimpatico. Depongono in questo senso sopratutto i fenomeni spiccati seguenti alla iniezione di pilocarpina, la reazione adrenalinica normale, l'accentuazione del R. O. C. Se si uniscono a questi fatti i sintomi spontaneamente presentati dal malato al cadere della febbre, (sudorazione intensa, scialorrea, bradicardia) tale possibilità risulta fortemente avvalorata. La presenza di reazioni meno intense ma di tipo analogo dopo la spontanea osservazione de iperiodi febbrili ed a distanza della febbre, dovrebbero far ritenere la comparsa di questi fenomeni legata ad una particolare condizione di eccitabilità del S. N. V. del soggetto in esame messa in evidenza dalla malaria e non appalesatasi mai precedentemente, nè durante la convalescenza, con fatti speciali, se si eccettui la bradicardia constatata e influenzabile con l'atropina (V. prova dell'atropina).

Come si è accennato le alterazioni nello stato del S. N. V. nella malaria sono in genere fugaci e si dileguano con lo scomparire della febbre. Esse appaiono dunque strettamente legate alla febbre malarica.

Molto rare sono le osservazioni di chiare e persistenti sindromi vegetative consecutive alla malaria come postumi e successioni morbose di essa: iperidrosi (Bardellini), scialorrea (De Sanctis G.), sindromi di Reynaud, ecc. Noi non abbiamo avuto occasione di osservare casi del genere.

L'assenza di riscontri e di ricerche anatomo-patologiche sul S. N. V. nella malaria rende in parte meno precisa e sicura l'interpretazione di molti di tali fatti.

Con lo studio da me intrapreso si è cercato di indagare lo stato del S. N. V. nella infezione malarica usufruendo di quei metodi di esplorazione funzionale di detto sistema che fino ad oggi possediamo; e ciò, sia per meglio definire i fenomeni clinici di cui abbiamo parlato, sia per la ricerca di even-

tuali modificazioni dell'eccitabilità simpatica che la malaria può determinare e che non raggiungono manifestazioni cliniche evidenti.

Il mio studio è stato condotto su queste basi:

1) *Esame funzionale del S. N. V. durante il periodo febbrile provocato dalle tre specie di plasmodio.*

2) *Esame funzionale del S. N. V. nei periodi di apiressia interaccessuale.*

3) *Esame del S. N. V. nell'apiressia spontanea o provocata con chinino a breve ed a lunga distanza dagli episodi febbrili.*

L'indagine funzionale del S. N. V. è stata eseguita sempre in unione all'osservazione clinica delle singole particolarità dei fenomeni ed ogni qual volta se n'è presentata l'opportunità è stato studiato il comportamento del S. N. V. in quei casi in cui ad una alterazione della sua funzione poteva clinicamente pensarsi nell'insorgenza di sindromi speciali. I malati sono stati selezionati in modo che gli esami si sono eseguiti in soggetti relativamente giovani (25-45 anni) scartando tubercolotici, arteriosclerotici, sifilitici, ecc. Sono state escluse le infezioni miste. In tutti i casi sono stati studiati gli accessi intervenuti durante il giorno (1).

Esame funzionale del S. N. V. nella terzana benigna.

Seguendo il piano di studio accennato tutte le ricerche di cui riferiremo sono state eseguite, con le modalità di applicazione dei metodi che volta per volta saranno accennate, nei tre periodi dell'accesso febbrile (inizio, acme, defervescenza); nei periodi di apiressia interaccessuale ed alla fine (spontanea o dopo cura) del periodo di febbre. Abbastanza spesso è stato possibile, essendo entrati i malati in Clinica senza febbre ed avendo perdurato l'apiressia per qualche giorno, di iniziare le ricerche in questo periodo o di eseguirle prima di una ripresa della febbre dopo vari giorni di temperatura normale.

Per una maggiore comprensione delle modificazioni verificatesi, nei singoli casi, con l'intervenire dell'accesso febbrile, nello stato del S. N. V., noi partiremo sempre dai risultati dell'esame del S. N. V. ottenuti nei periodi di apiressia precedenti all'esplosione della febbre. Selezionando così i numerosi casi in cui abbiamo eseguito i nostri saggi noi abbiamo potuto raccogliere: 19 malati di terzana benigna (13 uomini e 6 donne) di cui 9 con infezione primitiva (5 donne e 4 uomini); 18 malati di terzana maligna (12 uomini e 6 donne); 6 perniciose (2 donne e 4 uomini) di cui 2 perniciose algide (2 uomini).

Dermografismo. — I malati esaminati possono essere suddivisi in due gruppi:

1) malati presentanti in apiressia reazioni dermografiche normali;

2) malati presentanti in apiressia reazioni dermografiche abnormi.

(1) Durante il periodo di tempo in cui ci siamo occupati di queste ricerche non abbiamo avuto occasione di osservare casi di quartana.

Nel primo gruppo di malati, all'inizio dell'accesso febbrile (in alcuni malati l'osservazione è stata condotta anche qualche ora prima del suo manifestarsi) ha prevalso nel maggior numero dei casi il dermografismo bianco sul dermografismo rosso che è apparso molto meno vivace. Si è conservata questa intensità della reazione dermografica bianca anche durante il periodo febbrile; in questa fase però il dermografismo rosso è apparso più vivace, negli stessi casi, che non nel periodo di invasione della febbre. Nel cadere della febbre il dermografismo rosso è risultato vivace più che in qualsiasi altro periodo mentre è apparso assai debole il dermografismo bianco. Quasi senza eccezione nei successivi periodi di apiressia (in un tempo più o meno lungo) i fenomeni dermografici son ritornati a presentare caratteri normali.

Nei malati con dermografismo bianco vivace nel periodo di apiressia questo è divenuto nel maggior numero dei casi assai più intenso all'inizio del periodo febbrile. Le reazioni dermografiche rosse sono rimaste più stentate alla caduta della febbre. Durante l'acme le reazioni dermografiche bianche e rosse son risultate egualmente vivaci. I casi con spiccato dermografismo rosso nel periodo di apiressia si son comportati durante la febbre presso a poco come i malati con reazioni dermografiche normali e cioè con prevalenza di casi di dermografismo bianco all'inizio e prevalenza di casi di dermografismo rosso alla fine.

Si può concludere, rispetto al modo di comportarsi del dermografismo, che l'apparire della febbre modifica la reazione dermografica individuale nel senso che all'inizio e durante la febbre è più spiccato il dermografismo bianco; alla fine della febbre la reazione dermografica rossa diviene più vivace che di norma. Esistono però eccezioni frequenti a questo comportamento del dermografismo. In ogni caso la febbre malarica non ha mostrato di prolungare a lungo la sua influenza sul contegno del dermografismo; dopo la cessazione della febbre le reazioni dermografiche son ritornate a manifestarsi con le modalità presentate prima dell'insorgenza della febbre.

Il riflesso oculo-cardiaco è stato ricercato nelle stesse condizioni. Esso si è comportato in modo molto differente nei vari soggetti e nei vari periodi dell'accesso febbrile.

Sono degne di rilievo ad ogni modo queste osservazioni: In alcuni malati presentanti nel periodo di apiressia un R. O. C. normale questo o è rimasto tale all'inizio dell'accesso febbrile, o è stato invertito; solo di rado è stato esagerato. Alla fine dell'accesso ed in immediata vicinanza della caduta della febbre si è riscontrata una notevole prevalenza di R. O. C. esagerati.

In alcuni malati con R. O. C. esagerato nel periodo interaccessuale, esso si è variamente modificato all'inizio e durante la febbre nel mentre si è mostrato quasi sempre fortemente esagerato alla fine dell'accesso febbrile.

La prova dell'ortostatismo, della compressione del vago del collo, hanno dato risposte completamente variabili e tali da non permettere una visione d'insieme dei risultati.

L'esame farmacodinamico del S. N. V. nella terzana benigna è stato eseguito con iniezioni endovenose di adrenalina (mmgr. 0.005 e 0.01), pilocarpina (mmgr. 7.5), atropina (mmgr. 0.75).

Le iniezioni sono state eseguite con aghi di calibro identico ed il tempo totale dell'immissione del liquido è durato 10-15'' con continua ed uniforme spinta del contenuto della siringa (da cmc. 2 con divisioni in decimi).

Anche questi esami sono stati eseguiti all'inizio dell'accesso febbrile, durante il periodo febbrile, alla fine dell'accesso, nell'apiressia interaccessuale e nell'apiressia spontanea od in seguito all'uso del chinino. Si è avuto cura, in quest'ultimo caso, di eseguire le prove dopo vari giorni dalla soppressione del medicamento.

Le modalità con cui le prove sono state da me istituite sono le seguenti: In alcuni malati poco prima dell'ora prevedibile per l'inizio dell'accesso febbrile o a febbre appena iniziata fu praticata la prova adrenalinica ed a distanza di circa 1 ora, quando i fugaci fenomeni prodotti dall'iniezione di adrenalina erano del tutto dileguati, fu eseguita l'iniezione di pilocarpina. Ad eguale distanza l'una dall'altra, e con identica successione, le iniezioni furono fatte durante la febbre ed alla fine di essa nello stadio del sudore. Nel giorno di apiressia le iniezioni furono eseguite l'una al mattino e l'altra alla sera.

Per quanto la fugacità dei fenomeni prodotti dall'adrenalina iniettata per via endovenosa possano far ritenere che la successiva iniezione di pilocarpina non sia nei suoi effetti troppo influenzata, tuttavia, per la complessità dei fattori che possono modificare le prove farmacodinamiche, in molti altri casi (o nello stesso caso in accessi differenti), è stata alternativamente eseguita in uno degli accessi la iniezione di adrenalina all'inizio e la iniezione di pilocarpina alla fine, nell'altro, all'inizio la iniezione di pilocarpina e alla fine quella di adrenalina. All'acme della febbre è stata eseguita l'iniezione di adrenalina al principio. Nel periodo interaccessuale le iniezioni sono state eseguite con un intervallo di tempo tra l'una e l'altra di almeno 8 ore.

Alla cessazione dei periodi febbrili le prove farmacodinamiche sono state eseguite regolarmente, in giorni successivi, nei primi giorni di apiressia ed in un tempo più lontano dal periodo febbrile (minimo di 9 giorni, massimo di 31 giorni).

Dal complesso di tutte le prove eseguite è risultato come all'inizio dell'accesso febbrile o in immediata vicinanza di esso si ha nel maggior numero dei casi una ipersensibilità adrenalinica spesso vivace. Alla fine dell'accesso febbrile prevale una diminuita o normale risposta alla stimolazione adrenalinica; l'ipersensibilità adrenalinica, ove ancora si riscontri, è quasi sempre meno intensa che all'inizio della febbre e si ritrova in una percentuale minore di casi. È risultata assai accentuata alla fine della febbre in molti malati una bradicardia rilevante coincidente con la massima elevazione della Mx provocata dall'adrenalina. Esistono però casi in cui non si riscontra in modo così netto un tale opposto comportamento di fronte alla stimolazione adrenalinica.

L'iniezione di pilocarpina ha dato nei nostri casi reazioni non sempre uniformi; le più intense e spiccate reazioni si sono avute alla fine degli accessi febbrili o in immediata vicinanza della defervescenza. Anche durante i periodi febbrili sono state frequenti delle forti reazioni alla pilocarpina

mentre ciò è accaduto di rado all'inizio della febbre. Risultati molto diversi e variabili hanno fornito le prove dell'atropina. Esse sono state eseguite specialmente nei casi in cui fu constatata una considerevole bradicardia.

Durante il periodo della febbre anche nei singoli soggetti nei vari accessi febbrili le reazioni all'adrenalina ed alla pilocarpina si sono comportate in modo differente: spesso ha prevalso, se si deve tener calcolo del numero percentuale maggiore di reazioni spiccate adrenaliniche e pilocarpiniche ottenute, una eccitabilità anormale di tutto il S. N. V. Caduta la febbre o interrotto il periodo febbrile con il chinino, a distanza più o meno lunga, le reazioni sono ritornate a farsi normali.

Dobbiamo dire dall'esame dei nostri casi come tipicamente la febbre malarica determina modificazioni delle normali reazioni nel senso che prevale l'ipersensibilità adrenalinica al principio mentre alla fine prevale l'ipersensibilità alla pilocarpina. Questo fatto come è accaduto per le altre prove funzionali del S. N. V. ha subito frequenti eccezioni.

Le reazioni si sono manifestate in modo vario in quei casi che hanno presentato nel periodo di apiressia una abnorme eccitabilità del S. N. V., prevalesse l'ipereccitabilità del sistema simpatico p. d. o del sistema parasimpatico. Noi abbiamo visto, p. e., accentuarsi in maniera veramente considerevole una reazione alla pilocarpina, già intensa nel periodo di apiressia, con il cadere della febbre. Questo fatto, insieme con una scarsa reazione all'adrenalina nell'insorgere del periodo febbrile si è verificato nel modo più tipico in uno dei nostri casi in cui nel periodo di apiressia l'esame funzionale del S. N. V. dava risultati tali da dover ammettere una eccitabilità abnorme del sistema parasimpatico.

In questo soggetto, con note di abito megalosplancnico, esisteva una bradicardia abituale non legata, per le risultanze dell'esame clinico e funzionale dell'apparato circolatorio, ad alterazioni cardiache.

B. U. a. 43. Terzana benigna primitiva.
Nel periodo di apiressia i risultati dell'esame del S. N. V. furono i seguenti:
Prova dell'adrenalina:

	1'	2'	3'	4'
Mx 90	100	95	90	90
P 52	68	48	50	52

Prova della pilocarpina: Polso da 60 a 58. Saliva cmc. 220 in 1 ora. Sudorazione abbondante. Rossore diffuso di tutto il corpo; senso di calore; smania; vertigini; vomito; dolori addominali.
Prova dell'atropina: P. da 54 a 72. Nessun'altra reazione.

All'inizio di un accesso di febbre, debole fu la *reazione all'adrenalina*:

		1'	2'	3'	4'
Mx	95	100	115	100	100
P	86	98	70	88	90

Mentre al finire della febbre la *reazione alla pilocarpina* fu assai intensa: Polso da 68 a 76. Saliva cmc. 275 in 1 ora. Sudore scarso. Rossore intenso e senso di calore alla testa. Oolori addominali. Nausea.

Con la *prova dell'atropina* si ebbe il seguente risultato: P. da 60 a 82. Secchezza della gola.

Non sempre però questi fatti si verificano con tanta chiarezza e se noi abbiamo osservato ancora, in soggetti che si sarebbero dovuti ascrivere ai simpaticoeccitabili nell'apiressia, accentuarsi questa condizione all'inizio della febbre e la reazione vagotonica alla fine della febbre risultare poco spiccata; abbiamo ottenuto anche in circostanze simili reazioni del tipo di quelle riscontrate in individui normali o per converso notevole accentuazione della vagoeccitabilità al cessare della febbre. Altrettanto dobbiamo dire per i vagoeccitabili nel periodo di apiressia.

Noi possiamo fornire esempi di questi risultati dell'esame funzionale del S. N. V. in soggetti con reazioni anormali del S. N. V. nei periodi di apiressia.

Così in uno dei nostri casi:

M. L. di a. 48. Terzana benigna recidiva. Nel periodo di apiressia avemmo una *prova dell'adrenalina* di questo tipo:

		1'	2'	3'	4'	5'
Mx	120	135	160	130	120	120
P	70	102	96	84	78	74

All'inizio di un periodo febbrile la reazione divenne assai intensa:

		1'	2'	3'	4'	5'
Mx	130	150	180	140	135	135
P	96	125	82	100	102	98

Fu normale alla fine di questo periodo la *reazione alla pilocarpina*: Polso da 92 a 104. Saliva cmc. 80 in 1 ora. Mediocre sudorazione.

Ma in un altro accesso febbrile (5°) all'inizio *la reazione adrenalinica* fu presso a poco dell'intensità di quella ottenuta nel periodo di apiressia:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	155	130	135	125	125
P 88	104	96	90	92	90

ed alla fine della febbre si ebbe invece una intensa *reazione alla pilocarpina*: P. da 72 a 104. Saliva cmc. 190 in 1 ora. Sudorazione profusa. Arrossamento diffuso della pelle.

In un altro dei nostri infermi.

Z. F. di a. 16. Terzana benigna recidiva.

Durante il periodo di apiressia si riscontrò una forte *reazione alla pilocarpina*: P. da 68 a 86. Saliva cmc. 105 in 1 ora. Nausea. Diffuso ed intenso rossore della pelle.

Normale fu la *reazione all'adrenalina*:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 115	125	135	120	115	115
P 70	86	78	80	70	72

L'insorgere della febbre dette luogo a reazioni equivalenti a quelle ottenute in soggetti con reazioni farmacodinamiche normali:

All'inizio della febbre la *prova dell'adrenalina* risultò la seguente:

	1'	2'	3'	4'
Mx 120	125	145	135	120
P 84	96	102	94	88

Alla fine la *prova della pilocarpina* fu anche meno intensa di quanto fosse nel periodo di apiressia: P da 72 a 82. Saliva cmc. 160. Diffuso sudore della pelle. Senso di calore alla testa.

Esame funzionale del S. N. V. nella terzana maligna.

L'irregolare decorrere della febbre nella terzana maligna rende praticamente tutt'altro che facile di poter eseguire l'esame farmacodinamico del S. N. V. nei differenti periodi degli accessi febbrili. E ciò, sia perchè essendo difficile poter prevedere l'inizio del ritorno febbrile e la sua fine non si può sempre disporre perchè gli esami vengano portati in periodo opportuno, sia perchè i brevi intervalli decorrenti fra un accesso e l'altro rendono spesso troppo ravvicinate le iniezioni per il saggio farmacodinamico e le prove del S. N. V. in genere. È possibile un esame del S. N. V. nei vari periodi degli

accessi febbrili in quei casi in cui la febbre decorre o con accessi quotidiani e terzanari netti o con accessi subentranti separati da un sufficientemente lungo periodo di apiressia.

In alcuni di questi malati, specie nei casi di infezione primitiva, è talora presente anche nella terzana maligna un differente e spesso opposto modo di reagire del soggetto all'inizio ed alla fine dei singoli accessi febbrili di fronte alle sostanze farmacodinamiche ed alle prove di ordine fisiologico del S. N. V.

Fra gli altri un tipico esempio, analogamente a quanto accade nella terzana benigna di questo modo di comportarsi del S. N. V. può essere fornito dai risultati dell'esame funzionale che abbiamo ottenuto in uno dei nostri malati:

B. R. anni 23. Terzana maligna. Infezione primitiva. Accessi febbrili iniziatisi sei giorni prima dell'ingresso in Clinica. Durante la degenza in Clinica il malato presenta accessi febbrili a tipo netto di terzana subentrante. Nel sangue forme anulari di pl. praecox. I risultati dell'esame funzionale del S. N. V. nei vari periodi del decorso febbrile sono stati i seguenti:

Nell'apiressia interaccessuale:

Dermografismo	*R.O.C.*	*Prova dell'adrenalina*					*Prova della pilocarpina (dopo 4 h. dall'adrenalina)*
			1'	2'	3'	4'	
Bianco: vivace	74 - 66	P 86	94	98	90	84	P. da 90 a 100 saliva cc. 60 sudore scarso
Rosso: vivace		Mx 115	125	120	115	110	

Subito dopo l'inizio degli accessi febbrili:

Dermografismo	*R.O.C.*	*Prova dell'adrenalina (T. 37·7)*					*Prova della pilocarpina (T. 37·4)*
			1'	2'	3'	4'	
Bianco: vivace e persistente	102 - 96	P 98	100	130	110	100	P. da 100 a 115 saliva cc. 75 sudore abbond.
Rosso: vivace e persistente		Mx 120	130	155	140	120	

Alla fine degli accessi febbrili:

Dermografismo	*R.O.C.*	*Prova dell'adrenalina*					*Prova della pilocarpina*
			1'	2'	3'	4'	
Bianco: vivace	68 - 52	P 72	80	64	72	74	P da 78 a 84; saliva cc. 145; sudorazione abbondante; nausea; arrossamento di tutto il corpo
Rosso: vivace		Mx 105	110	120	105	105	

L'applicazione delle prove in uso per l'esame funzionale del S. N. V. nella infezione da pl. praecox, più che differenze nel modo di reagire del S. N. V. ai vari stimoli nei diversi momenti dei periodi febbrili, ha messo in rilievo alcune particolarità di reazione dei soggetti alle sostanze farmacodinamiche che sono di maggiore interesse e che dimostrerebbero come spesso il S. N. V. in questo tipo di infezione malarica sia più gravemente e più durevolmente colpito che non nella terzana benigna in cui, come si è detto, prevalgono le modificazioni funzionali di tale sistema legate più che altro all'alternarsi delle varie fasi del periodo febbrile.

Già nei primi accessi febbrili, difatti, appare in un buon numero di malati assai meno netta la descritta differenza, così manifesta in molti casi di terzana benigna, e, talvolta, come abbiamo mostrato, anche in malati di terzana maligna, tra l'eccitabilità adrenalinica all'inizio ed alla fine dell'accesso febbrile. Con il ripetersi degli accessi di febbre, con il modificarsi e prolungarsi del tipo febbrile frequentemente accade di ottenere reazioni deboli alle sostanze farmacodinamiche, reazioni che divengono in genere poi più vivaci nell'apiressia spontanea o provocata dal chinino.

Tanto più importanti appaiono questi rilievi in quanto trovano riscontro con le più antiche osservazioni sul decorso clinico delle febbri malariche. È a tutti noto difatti come siano state osservate da tempo marcate divergenze tra le modalità d'insorgere e di finire dell'accesso febbrile determinato dal pl. praecox e quello provocato dal pl. vivax. Colpiscono inoltre nei malati con infezione terzanaria maligna, a differenza di quanto accade nella terzana benigna, il grave stato di abbattimento, l'astenia, l'apatia, e specialmente le profonde alterazioni del circolo, fenomeni che divengono più spiccati e gravi con il perdurare dell'infezione e spessissimo con il modificarsi di un tipo febbrile in un altro. Può occorrere talora di seguire assai bene nello stesso malato questa modificazione dell'eccitabilità adrenalinica in qualche caso in cui p. es. ad un tipo di febbre terzanaria sia succeduto un periodo di febbre subcontinua.

Possiamo a questo riguardo riferire un esempio dimostrativo:

Osservazione I. — G. B., a. 42. Nell'anamnesi familiare dell'infermo non si ritrovano elementi di importanza. Dall'anamnesi personale risulta che il malato soffrì di influenza nel 1918 durata tre giorni e della quale l'infermo si rimise rapidamente. In prosieguo è stato sempre bene ed è vissuto in luoghi indenni da malaria. Il malato si reca a Fregene 40 giorni prima dell'ingresso in Clinica. Dopo circa 20 giorni insorge febbre che viene curata rapidamente con dosi sufficienti di chinino. L'infermo smette la cura dopo qualche giorno dalla cessazione della febbre. Questa si ripresenta due giorni prima dell'ingresso in Clinica ed il malato, senza aver preso chinino, viene trasportato a Roma in ospedale.

In Clinica l'esame del sangue rivela la presenza di un discreto numero di forme anulari di pl. praecox. Nelle urine tracce appena evidenti di albumina e di urobilina. Gli altri esami di laboratorio praticati non pongono in rilievo fatti interessanti al nostro scopo.

L'infermo non presenta note costituzionali particolari: egli è ben conformato, robusto, in buone condizioni di nutrizione. All'esame dei vari apparati ed organi non si dimostra altro che un modico tumore di milza ed un ingrandimento del fegato debordante di due dita dall'arcata costale.

L'infermo appena entrato in Clinica è apirettico e resta senza febbre fino alla sera del giorno successivo. Nonostante l'apiressia egli è abbattuto; si lagna di un profondo senso di stanchezza, di vaghi dolori diffusi a tutto il corpo, di anoressia.

Dopo tre accessi di febbre a tipo quotidiano la febbre diviene subcontinua. Corrispondentemente le condizioni dell'infermo si aggravano notevolmente. Il sensorio si obnubila, l'infermo è fortemente depresso, abbattuto; il polso diviene piccolo, frequente, ma regolare. I pomelli, il lobulo del naso, le estremità si fanno nei giorni seguenti cianotici e freddi. Il cuore deborda dalla marginosternale di d. di circa 1 cm. All'ascoltazione i toni divengono deboli ed alla punta compare un soffio sistolico dolce che accompagna il primo tono.

Le prove della funzionalità del S. N. V. dettero nei vari periodi successivamente i seguenti risultati:

Nel periodo di apiressia:

Dermografismo bianco e rosso normali. *R. O. C.*: P. da 80 a 72 in 1'.

Prova dell'adrenalina (endov. mmgr. 0.01):

	1'	2'	3'	4'	
Mx 105	120	110	105	105	
P 76	92	80	84	78	Palpitazione - malessere - brivido.

Prova della pilocarpina: P. da 82 a 96 in 2'. Saliva cc. 50. Modica sudorazione.

Prova dell'atropina: Polso da 94 a 122. Secchezza delle fauci. Nausea.

Durante gli accessi febbrili:

Dermografismo bianco vivace-rosso normale. *R. O. C.*: P. da 102 a 96 (T. 39.2).

Prova dell'adrenalina: (T. 38.8) (nel 1° accesso):

	1'	2'	3'	4'	5'	
Mx 100	110	130	110	105	105	Forte palpitazione - brivido
P 104	122	108	116	108	106	ambascia

Prova della pilocarpina (nel 2° accesso) (T. 39): P. da 98 a 125. Saliva cc. 80. Sudorazione intensa. Náusea.

Nel 3° accesso febbrile quotidiano la *prova dell'adrenalina* dette ancora il seguente risultato:

	1'	2'	3'	4'
Mx 110	120	135	115	115
P 96	110	100	98	100

Durante il successivo periodo di febbre subcontinua l'iniezione di adrenalina, come si vede nei dati che riportiamo, non modifica quasi la pressione arteriosa; il polso diviene invece frequente; compaiono fenomeni generali notevoli.

Durante il 2° giorno di febbre subcontinua:

	1'	2'	3'	4'	
Mx 95	100	80	90	95	Palpitazione - nausea - pallore
P 112	126	118	116	116	ambascia grave

Durante il 3° giorno di febbre subcontinua:

	1'	2'	3'	4'	
Mx 90	105	180	85	90	
P 116	136	110	118	118	Intensa palpitazione - pallore – vertigini

Durante il 4° giorno di febbre subcontinua:

	1'	2'	3'	4'	
Mx 95	95	100	90	95	Palpitazione – pallore - brivido
P 120	140	130	116	120	vertigini

I riflessi dermografici sono stati in questo periodo appena provocabili.

Nell'apiressia intervenuta dopo intensa cura chininica (2 gr. pro die) protratta per 8 giorni, la *prova dell'adrenalina* praticata a 6 giorni di distanza dalla sospensione del chinino dà:

	1'	2'	3'	4'
Mx 120	140	155	125	125
P 68	86	74	80	70

Tipi di curva di questo genere della reazione adrenalinica possono essere forniti dai casi seguenti di cui diamo i risultati di alcune prove dell'adrenalina ottenute durante la febbre e nell'apiressia.

Osservazione II. — C. L., a. 24. Terzana maligna recidiva (subcontinua): Al 4° giorno di febbre subcontinua (T. 39.6):

	1'	2'	3'	4'	
Mx 120	130	110	115	115	
P 104	138	146	120	110	Forte pallore - palpitazione - ambascia.

Sette giorni dall'inizio dell'apiressia (chinino sospeso da 4 giorni; somministrato per 5 giorni):

	1'	2'	3'	4'	
Mx 125	130	155	140	130	Palpitazione - brivido - pallore.
P 66	78	54	68	64	

OSSERVAZIONE III. — G. A., a. 36. Terzana maligna primitiva (terzana subentrante):

Al 3° accesso di terzana subentrante:

	1'	2'	3'	4'	
Mx 100	105	95	95	100	Palpitazione, pallore, brivido.
P 98	140	120	110	108	

14 giorni dall'inizio dell'apiressia:

	1'	2'	3'	4'	
Mx 115	115	150	135	120	Forte palpitazione, dispnea.
P 76	92	108	80	82	

OSSERVAZIONE IV. — N. M., a. 40. Terzana maligna primitiva (subcontinua):

Al 3° giorno di febbre:

	1'	2'	3'	4'
Mx 105	110	100	105	105
P 106	110	112	110	108

9 giorni dall'inizio dell'apiressia:

	1'	2'	3'	4'
Mx 120	140	180	135	130
P 80	106	78	90	84

OSSERVAZIONE V. — G. B., a. 41. Terzana maligna primitiva (subcontinua):

Al 6° giorno di febbre:

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Mx 110	105	—	—	95	105	105
P 120	136	—	—	125	130	115

Il polso diviene piccolo, e non si conta. L'infermo si fa pallido, freddo; perde per alcuni minuti la coscienza.

4 giorni dall'inizio dell'apiressia:

	1'	2'	3'	4'
Mx 105	110	120	110	105
P 60	80	58	64	60

16 giorni dall'inizio dell'apiressia:

	1'	2'	3'	4'
Mx 125	135	165	145	130
P 78	88	94	80	80

Un esame delle prove farmacodinamiche eseguite nei malati di terzana maligna grave ha mostrato, dunque, come fatto più saliente nei nostri casi considerevoli deviazioni dai tipi abituali delle risposte all'adrenalina con predominio di curve in cui manca l'elevazione della Mx consecutiva all'iniezione stessa. Il polso, nel mentre la Mx o non si è elevata o si è elevata di poco, si è modificato come di regola divenendo più frequente; in opposizione al contegno della Mx in taluni casi si è fatto anzi molto frequente, piccolo ed aritmico (osservazione n. 2 e 3); in qualche caso il numero delle pulsazioni si è di poco modificato, così come è accaduto della Mx (osservaz. n. 4). Inoltre sono comparsi frequentemente fenomeni generali rilevanti come ambascia, pallore, senso di malessere, cardiopalmo; talvolta si è avuto un vero e proprio deliquio. (Osservaz. n. 5).

Queste modalità di risposta all'iniezione di adrenalina e specialmente una dissociazione tra comportamento della Mx da un lato e del P e fenomeni generali dall'altro, assumono la più alta espressione nelle perniciose e specialmente nelle perniciose algide, come noi abbiamo potuto vedere chiaramente in due casi capitati alla nostra osservazione.

C. A., a. 30. Perniciosa algida. L'infermo viene trasportato in Clinica in condizioni gravissime, appena cosciente, in stato di profonda prostrazione. Le estremità sono fredde, cianotiche. I toni cardiaci sono debolissimi; il polso piccoli, filiforme. La T. ascellare è 36; la T. rettale 38,6.
Nel sangue numerosi parassiti di t. maligna.
La *prova dell'adrenalina* dà in queste condizioni il seguente risultato:

	1'	2'	3'	4'
Mx 80	75	80	80	80
P 110	120	130	120	130

Il malato ha brivido ed alla fine della reazione conati di vomito; diviene pallidissimo.
Si somministra subito chinino. Le condizioni del malato cominciano a migliorare gradatamente nei giorni successivi. Dopo 14 giorni di cura chininica

questa viene interrotta. Al 7° giorno dalla sospensione del chinino la *prova dell'adrenalina* risulta notevolmente modificata:

	1'	2'	3'	4'
Mx 110	120	135	115	110
P 74	92	70	74	78

Nell'altro caso: P. G., a. 35. Ricoverato in Clinica in condizioni egualmente assai gravi, con dissociazione della T. rettale (39) ed ascellare (35.8), una ipoeccitabilità adrenalinica persistette ancor più a lungo e reazioni adrenaliniche normali si ebbero solo circa 1 mese dopo l'ingresso in Clinica.

Reazione dell'adrenalina all'ingresso in Clinica:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 85	85	90	95	90	85
P 106	130	148	132	114	110

Dopo 18 giorni (chinino per 12 giorni; sospensione del chinino da 5 giorni):

	1'	2'	3'	4'
Mx 90	95	85	90	90
P 70	100	92	80	78

Dopo 26 giorni:

	1'	2'	3'	4'
Mx 105	115	110	105	105
P 82	98	74	88	88

Dopo 32 giorni:

	1'	2'	3'	4'
Mx 110	130	120	110	110
P 76	82	94	80	78

Se noi vogliamo sintetizzare i risultati delle nostre ricerche possiamo venire alle seguenti conclusioni.

Nella terzana benigna l'esame funzionale del S. N. V. pone in rilievo perturbamenti dello stato del S. N. V. legati essenzialmente all'alternarsi dei

periodi febbrili. Tali modificazioni consistono, a giudicare dal maggior numero di reperti ottenuti con l'esame della funzionalità del S. N. V., nella prevalenza di uno stato di eccitabilità del sistema simpatico propriamente detto all'inizio degli accessi febbrili e nel prevalere al contrario di uno stato di eccitabilità del sistema parasimpatico al finire di essi.

Esistono certamente eccezioni frequenti a questo modo di comportarsi del S. N. V. non solo nei vari casi, ma spesso anche nello stesso malato nei diversi accessi febbrili. Ciò è accaduto nei nostri casi anche per soggetti presentanti nell'apiressia reazioni normali del S. N. V. agli stimoli ed esenti da fatti che parlassero per evidenti modificazioni della costituzione morfologica e dello stato del sistema endocrino-simpatico. In soggetti presentanti reazioni anormali del S. N. V. l'insorgere della febbre spesso determina modificazioni nel senso descritto del S. N. V. stesso; talora può osservarsi nei simpatico-eccitabili un'accentuazione di questo stato all'inizio della febbre e, nei vago-eccitabili, rendersi più evidente la fase vagotonica dal cadere della febbre; ma assai frequentemente si hanno risposte differenti alle prove funzionali del S. N. V. che non possono essere comprese in una formula generale.

È certamente importante il fatto che rapidamente, domata o scomparsa la febbre, l'eccitabilità del S. N. V. ritorna quale era. Talora cessata la febbre perdura ancora per qualche giorno una notevole bradicardia iniziatasi con la defervescenza. Che spesso tale bradicardia faccia parte del corteo dei sintomi di vagoeccitabilità determinatisi con la caduta della febbre stessa, può essere mostrato dal fatto che l'atropina influenza la bradicardia e che in alcuni malati le reazioni alla pilocarpina sono, durante il periodo della bradicardia, intense. È pur vero però che in 2 nostri malati presentanti bradicardia postaccessuale l'atropina non aumentò che di qualche battuta la frequenza del polso e le reazioni della pilocarpina in uno risultarono normali ed in un altro una volta di poco accentuate ed un'altra volta normali. In questi nostri casi non risultò come fatto abituale che nel periodo di apiressia precedenti agli accessi febbrili si avessero segni di vagoestesia così da dover ritenere che in tali soggetti appunto insorgesse a preferenza una bradicardia postaccessuale.

Differente è il comportamento del S. N. V. nella infezione da pl. praecox. In alcuni casi resta conservata l'alternativa di una fase di ipereccitabilità simpatica e rispettivamente parasimpatica nei diversi periodi degli accessi febbrili, così come abbiamo visto accadere nella terzana benigna. Quello che nei nostri esami è apparso il fenomeno più significativo, se pure non assolutamente costante, è che alcune delle funzioni nel campo della innervazione vegetativa appaiono assai più notevolmente e durevolmente colpite, che non nella terzana benigna. Così spesso occorre del tempo, dopo che è scomparsa la febbre, perchè ritornino reazioni del S. N. V. normali e dell'intensità e qualità di quelle precedenti ai periodi febbrili. Spiccano le modificazioni nello stato di eccitabilità del sistema cardio-vascolare con grande prevalenza di una ipoeccitabilità del sistema vasale ai veleni simpaticomimetici (adrenalina). Tale fatto sopratutto a noi importa di far specialmente presente; e cioè l'esistenza, a parte qualsiasi interpretazione del fenomeno, specie nei casi di subcontinua

malarica ed in modo precipuo nelle perniciose algide, di una durevole mancanza del sollevamento della pressione arteriosa dopo la stimolazione adrenalinica. Questo fenomeno si delinea spesso nei primi accessi febbrili; si accentua e si stabilisce con il ripetersi e con il modificarsi di essi e, nei casi più gravi, perdura anche dopo la fine del periodo febbrile. Reazioni adrenaliniche normali ritornano così talora solo in piena convalescenza.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI V. *La Malaria*, 1915.
MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *La infezione malarica*, 1902
SCHIASSI. *La malaria e le sue forme atipiche*, 1923.
BARDELLINI. Annali Med. Nav., 1898.
SIGNORELLI. Atti Clin. Otorin. Roma, 1908.
POZZILLI. Policlinico, Sez. Med., 1909.
DE SANCTIS G. Risveglio Medico, 1910.
CANTIERI. Riv. Crit. Clin. Med., 1912.
LÉGER. Bull. S. P. Exp., 1912.
QUADRI. Policlinico, Sez. Med., 1914.
PAISSEAU et LEMAIRE. Soc. Méd. Hôp. P., 1917.
BECHER. Cent. Arch. f. Klin. Med., 1918.
PENDE. Rif. Med., 1924.

II.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI.

Sulla possibile influenza della malaria nella ezio-patogenesi del rachitismo

per il prof. G. MACCIOTTA, direttore incaricato.

La possibilità dell'influenza della infezione malarica nella ezio-patogenesi del rachitismo, non è stata ancora studiata fra i molteplici fattori che sono stati presi in esame. Forse ciò è dovuto alla localizzazione prevalente in determinate zone della infezione e quindi al fatto che tale fattore non ha diffusione così generale come altri ad es.: la sifilide.

Tramontate le concezioni unicisté, oggi si è più propensi a ritenere che cause diverse possono concorrere a determinare le condizioni necessarie all'insorgenza ed allo sviluppo del quadro rachitico; abbiamo così la teoria tossi-infettiva, l'alimentare, la costituzionale, ecc.

Notevole sopratutto è l'importanza che viene assegnata al fattore eredo-luetico (Baginski, Monti, Dufourt, Hebert, ecc.). Kirmisson avrebbe visto migliorare con la cura antiluetica le manifestazioni rachitiche di una bambina di un anno nata da padre con evidenti manifestazioni sifilitiche.

Portal considera il rachitismo come manifestazione di svariate discrasie e specialmente della sifilide, che secondo Kassowitz, sarebbe capace di provocare un'esagerata formazione vasale nei tessuti osteogeni.

All'assolutismo di Parrot, che assegnava origine sifilitica ad ogni caso di rachitismo, ed alla opposta concezione che negava tale origine, Marfan ha opposto un'opinione intermedia secondo la quale in fondo il rachitismo sarebbe prodotto dalle reazioni di difesa, risvegliate nel midollo osseo dalle varie infezioni ed intossicazioni. Il rapporto tra rachitismo ed eredo-lue si deve appunto intendere nel senso di una di queste reazioni.

Più che come forma luetica vera e propria, molti autori considerano il rachitismo come forma paraluetica.

Ma l'ammissione del possibile rapporto sifilide-rachitismo, non esclude per la maggioranza dei ricercatori altre possibili cause.

Marfan stabilisce anzi un quadro a parte di rachitismo luetico con sintomi differenziali ben netti. E secondo queste vedute, che Francioni ritiene giustificate non solo teoricamente ma anche praticamente, la sifilide non è che una delle cause dirette od indirette del rachitismo, sia pure fra le più frequenti, ed alla quale anche Fournier assegna valore di fattore predisponente ma non di causa determinante unica. Mura in base alle sue ricerche attribuisce a causa sifilitica gran parte dei casi di rachitismo precoce a lesioni prevalentemente od esclusivamente craniche, con tumore di milza e spiccata anemia, anzi ritiene che la sifilide agisca, non solo con azione distrofizzante, ma anche con azione diretta della spirocheta, cosa non confermata da sicuri reperti anatomo-patologici.

Col sussidio della reazione di Wassermann, Leroux e Labbé hanno trovato reperto positivo per la sifilide nel 40 % dei casi di rachitismo, Caffarena nel 30 % (col 40 % però di reazioni positive nei genitori).

Pertanto, se pure non basta una reazione di Wassermann negativa per far escludere in molti bambini la lue, tuttavia la forte percentuale di reperti negativi ha sempre la sua importanza e concorre a rafforzare il concetto che tale fattore non può essere invocato in ogni caso. È certo che in molti rachitici manca ogni segno od indizio di lue e che viceversa in molti luetici mancano traccie di rachitismo.

Cannata poi, che su 1285 bambini rachitici ha accertato la sifilide in 478 (37,2 %), esclude per es. che in tutti i casi la sindrome di Marfan sia legata ad un rachitismo sifilitico, poichè in parecchi casi egli ha visto chiaramente il rapporto con i disturbi gastro-intestinali cronici da irrazionale allattamento artificiale. Ed io concordo con lui nel ritenere che non si possa parlare allo stato attuale delle nostre conoscenze, di un vero e proprio rachitismo sifilitico, ma si debba assegnare a questo fattore un'azione distrofica predisponente, piuttosto che un'azione diretta determinante, e che tra le infezioni croniche si debba ritenere la lue quella che più facilmente favorisce lo sviluppo del rachitismo.

Su altri fattori è stata chiamata l'attenzione dei ricercatori: Dentici ha osservato una certa frequenza nella coincidenza fra tubercolosi e rachitismo.

Ho accennato al fattore malarico: l'osservazione quotidiana di parecchi anni, in una zona particolarmente adatta a questo studio quale è la Sardegna, e lo studio sperimentale critico della questione mi hanno persuaso che

tra rachitismo e malaria può sussistere, in determinate condizioni, uno stretto rapporto, meno infrequente di quanto non si possa pensare. Premetto subito che io non intendo affermare la esistenza di lesioni rachitiche prodotte per diretta localizzazione della malaria ma bensì che questa infezione possa provocare lesioni distrofiche di tale natura da poter formare la base di una manifestazione rachitica.

***

Ho potuto esaminare dal 1919 nella Clinica Pediatrica di Sassari 306 casi di rachitismo in bambini di età variabile dai 4 mesi ai 3 anni. Nel 25 % dei casi, sia per i dati clinici che per le indagini anamnestiche e sierologiche appariva evidente il fattore eredoluetico; mentre nel 40 % dei casi l'insorgenza appariva piuttosto legata a disturbi di origine gastro-enterica tossica, alimentare. In un numero minore di casi il quadro rachitico appariva piuttosto legato ad un fattore tubercolare familiare o personale, o ad un processo pregresso acuto; in 8 casi per es. era apprezzabile una netta rispondenza fra l'insorgenza del quadro rachitico ed una pregressa bronco-polmonite a lungo decorso; in due casi col morbillo; in 3 casi con una infezione tifosa. Ma in un altro gruppo di casi (circa il 30 %) esclusi in modo assoluto i fattori luetici e tubercolari, non era possibile rintracciare alla base del processo altre cause evidenti fra quelle che più generalmente vengono invocate. È precisamente in questo gruppo che ho potuto osservare la frequenza di una spiccata connessione con l'infezione malarica. Su oltre 2000 casi di malaria esaminati in bambini il rapporto con l'insorgenza di un rachitismo appariva abbastanza evidente in una settantina di casi nei quali nessun altro fattore appariva alla base del processo; ma è sopratutto in 21 casi che tale rapporto appariva più evidente.

È necessario fare una distinzione fra:

1) Casi nei quali l'infezione malarica ha colpito precocemente l'organismo infantile, senza che sia intervenuto un tempestivo ed adeguato processo curativo.

2) Casi nei quali l'infezione malarica non ha colpito direttamente il bambino, ma invece per lungo tempo prima della sua nascita i genitori e specialmente la madre.

3) Casi nei quali si verificano entrambe le precedenti circostanze con formazione più evidente di speciali stati distrofici.

Non riporterò se non brevemente i dati clinici di qualcuno dei casi più dimostrativi, essendo poi in fondo all'incirca eguali i caratteri dei singoli casi.

Caso I. — D. Antonio, mesi 18 (25 dicembre 1921), nato a termine da genitori malarici, allattamento materno fino ai 12 mesi, alimentazione regolare successiva, nessun disturbo gastro-intestinale, nessuna malattia degna di nota. Sifilide e tubercolosi assenti nel gentilizio; reazione Wassermann e cutireazione alla tubercolina negativa. Infezione malarica a 5 mesi ripetutasi successivamente a intervalli variabili con azione anemizzante e distrofizzante.

Rachitismo a un anno con craniotabe, alterazioni epifisarie e diafisarie delle ossa lunghe, rosario rachitico. Fegato e milza notevolmente ingrandite. Una intensa cura chininica e di olio di fegato di merluzzo determina un rapido miglioramento e guarigione successiva della forma.

Caso II. — C. Costantino, anni 3 (7 dicembre 1921), rachitismo di notevole grado con rosario rachitico, lesioni ipofisarie e diafisarie; epato e splenomegalia, anemia. Inizio della forma da 8 mesi. Nato a termine, allevato al seno senza notevoli disturbi gastro-enterici o infettivi acuti. Negativa l'indagine familiare e personale per la lue e la tubercolosi. Reazione Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative. Colpito da infezione malarica dal 1919 all'età di 8 mesi con accessi ripetuti ad intervalli, terapia intermittente ed irregolare. Progressivo deperimento. La terapia fosforica e vitaminica da sola non riesce a determinare un miglioramento notevole, cosa che si ottiene invece associandovi un'intensa cura chininica-arsenicale.

Caso III. — D. Gavina, mesi 18 (dicembre 1921), nata a termine da madre fortemente malarica non solo in gravidanza ma anche negli anni precedenti. Pesava Kg. 1,950; allevata al seno e cresciuta sempre stentatamente; non ha avuto manifestazioni malariche accessuali, negativa l'indagine per il parassita come pure per la sifilide e per la tubercolosi. Ad 8 mesi compaiono le prime alterazioni rachitiche (craniotabe), cui seguono manifestazioni alle ossa lunghe e rosario rachitico. Forte epato e splenomegalia; notevole anemia; stato distrofico evidente. Pesa al momento dell'esame Kg. 6,800. La cura chininica e la cura vitaminica fosforica ottengono risultati quasi nulli.

Caso IV. — A Giuseppe, mesi 10 (febbraio 1922), nato a termine da genitori malarici e specialmente la madre che ha avuto manifestazioni notevoli durante la gravidanza. Pare abbia presentato alterazioni accessuali malariche dal secondo mese di vita, ma prima appariva già, poco sviluppato, pallido con addome prominente. Allevato al seno ha avuto sviluppo insufficiente, pesa al momento dell'esame Kg. 6,800. Al terzo mese sono comparse le prime alterazioni rachitiche con un accenno al rosario rachitico che si sono in seguito sviluppate con evidenti alterazioni epifisarie e diafisarie; indagine negativa per la sifilide e per la tubercolosi nel gentilizio; reazione di Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative. Evidente stato di insufficienza tiroidea. La terapia chininica associata alla terapia vitaminica e fosforica determinano un miglioramento notevole nel quadro rachitico con regressione, se pure non completa, notevole delle alterazioni.

Caso V. — S. Luigina, mesi 13 (10 aprile 1922), nata a termine da genitori sani; senza evidenti tare luetiche o tubercolari; allevata al seno non ha avuto disturbi intestinali nè malattie acute od infettive pregresse. È stata colpita da infezione malarica con ciclo terzanario doppio all'età di 5 mesi, con manifestazioni successive molto frequenti, dovute ad insufficienza di cura. Comparsa delle prime manifestazioni rachitiche a nove mesi; al momento dell'esame discreto rosario rachitico ed alterazioni epifisarie; epato e splenomegalia discrete; lo stato di nutrizione non appare però profondamente alterato. Reazione di Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative. La terapia chininica associata a quella vitaminica, fosforica, igienica determina un rapido miglioramento e successiva guarigione della forma.

Caso VI. — B. Antonio, mesi 15 (settembre 1922), è nato da genitori malarici, specialmente la madre che ha avuto per lunghi anni precedenti e durante la gravidanza del malato, numerosi accessi malarici, in stato di notevole distrofia, con ipoplasia di sviluppo. Negativa l'indagine per la tubercolosi e la lue nei genitori. Il bambino allevato al seno ha avuto sviluppo sempre insufficiente, notevole anemia, ventre prominente ma non ha presentato mai manifestazioni malariche accessuali nè parassiti in circolo. Ai 5 mesi comparsa delle prime manifestazioni rachitiche che si sono venute poi accen-

tuando nei mesi successivi. Splenomegalia imponente, modico ingrossamento al fegato. Peso Kg. 8,5. Reazione di Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative. Senza risultato tanto la cura fosforica e vitaminica quanto la cura chininica associata.

Caso VIII. — B. Rosina, anni 2 (settembre 1922), nata a termine, da madre malarica, in buono stato di nutrizione. Si è sviluppata regolarmente fino all'8° mese di vita. È stata colpita da infezione malarica, decorsa subdolamente, al 5° mese. Ha presentato all'8° le prime manifestazioni rachitiche che, pur non essendo molto notevoli, sono ancora bene evidenti, specialmente rosario rachitico e un leggero grado di craniotabe. Negativa l'indagine e le reazioni biologiche per la sifilide e per la tubercolosi tanto nei genitori che nella bambina. Non è stata mai colpita da disturbi gastro-enterici degni di speciale rilievo, ha sofferto il morbillo a 16 mesi quando già il quadro rachitico si era iniziato. Modico miglioramento dalla terapia chininica e vitaminica fosforica, calcica.

Caso IX. — C. Salvatore, mesi 10 (settembre 1922), nato a termine da madre malarica, ha dimostrato subito insufficienza di sviluppo e di poteri reattivi. Pare abbia avuto i primi accessi malarici ad un mese. Manifestazioni rachitiche iniziali al 5° mese di vita con successivo aggravamento. Ha avuto allattamento materno. Non ha avuto disturbi gastro enterici; si presenta in condizioni di notevole distrofia generale. L'indagine familiare e le reazioni personali per la sifilide e la tubercolosi riescono negative. La terapia chininica antirachitica se determinano un certo miglioramento nelle condizioni generali non riescono però, per lo meno durante i 10 mesi nei quali ci è stato possibile seguire il malato, ad ottenere la guarigione completa.

Caso XII. — S. Salvatore, anni 3 (luglio 1923), nato a termine e in buone condizioni di nutrizione da genitori sani, senza tare luetiche o tubercolari, ha avuto allattamento materno e si è ben sviluppato fino ad un anno di vita. Non ha avuto disturbi gastro-enterici degni di nota nè ha sofferto malattie acute infettive e neppure i comuni esantemi dell'infanzia. È stato colpito da infezione malarica a 16 mesi e per la cura insufficiènte ed irregolare condotta e per abitare in zona particolarmente malarica ha avuto successive manifestazioni febbrili. All'età di 2 anni e 2 mesi risalgono le prime manifestazioni rachitiche con ingrossamento delle epifisi delle ossa lunghe, leggero rosario rachitico, anemia, addome notevolmente ingrossato; discreta splenomegalia. Negativa la reazione Wassermann e la cutireazione alla tubercolina. La terapia chininica associata alla terapia antirachitica, vitaminica, fosforica, riesce a determinare una rapida guarigione del processo che era stato scarsamente influenzato dalla sola terapia antirachitica.

Caso XIII. — M. Maria, mesi 9 (ottobre 1923), nata a termine da genitori sani senza tare luetiche o tubercolari. Ha avuto allattamento materno e si è ben sviluppata, senza disturbi gastro-enterici nè altre malattie degne di nota fino al 4° mese di vita, epoca nella quale è stata colpita da forma malarica, accertata poi quasi casualmente per il suo decorso piuttosto larvato senza manifestazioni febbrili franche, ma con notevole deperimento ed anemizzazione. Comparsa delle prime manifestazioni rachitiche al 6° mese di vita quando ancora non era stata instituita la cura chininica. Notevole epato e splenomegalia. Reazione di Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative. La cura chininica associata a quella antirachitica suaccennata riesce ad avere rapidamente ragione del processo rachitico oltre che di quello malarico.

Caso XIV. — M. Pietrino, mesi 17 (novembre 1923), nato a termine da genitori sani ed allevato al seno materno, non ha avuto alcun disturbo degno di nota fino all'8° mese, epoca nella quale è stato colpito da forte infezione malarica con successivi accessi curati incompletamente ed irrazionalmente, e continuamente ricorrenti. Comparsa ai 14 mesi delle prime manifestazioni ra-

chitiche rapidamente aggravatesi fino al rosario rachitico, all'ingrossamento epifisario delle ossa lunghe; fatti di craniotabe, forte anemia, addome prominente con epatomegalia modica ma forte splenomegalia; e nell'ultimo mese notevoli disturbi gastro-enterici. Reazione di Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative come pure appaiono negative le ricerche per le dette infezioni nel gentilizio. Guarigione successiva con la cura chininica associata alla terapia antirachitica, il cui effetto da sola era parso abbastanza scarso.

Caso XV. — F. Irma. Questa bambina nata da genitori sani e colpita ai 5 mesi da infezione malarica fu poi da noi seguita costantemente fino alla morte avvenuta ai 2 anni e mezzo di vita con grave sindrome anemica e alterazioni che hanno formato oggetto di studio speciale. In netta connessione con lo stato malarico, essendo esclusa per l'indagine familiare e per le reazioni biologiche praticate alla bambina ogni causa luetica, tubercolare, infettiva acuta, parassitaria o di altra natura, si è venuto determinando in questa malata uno stato distrofico generale sostenuto, come fu poi possibile constatare, da notevoli alterazioni del sistema endocrino, ed uno stato anemico fortissimo con epato e splenomegalia di notevole grado. Al termine del primo anno di vita fu possibile constatare l'insorgenza di un rachitismo che, pur essendo stato dominato il fattore malarico, non fu possibile in alcun modo modificare, in connessione con la continua progressione delle altre alterazioni presentate.

Caso XVI. — C. Piero, mesi 20 (marzo 1924), nato a termine da genitori sani senza tare luetiche o tubercolari ed allevato al seno materno ha avuto sviluppo regolare fino ai 6 mesi, epoca nella quale è stato colpito da infezione malarica decorsa con lunghi periodi di latenza, insufficientemente curata. Successive manifestazioni anemiche ed arresto dello accrescimento regolare. Comparsa ai 13 mesi di manifestazioni rachitiche alle ossa lunghe e al torace manifestazioni che si sono venute successivamente aggravando. Epato e splenomegalia discreta, leggero grado, abbastanza manifesto però, di insufficienza tiroidea, scarsissimo sviluppo delle ghiandole genitali. Reazione di Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative. Non ha avuto notevole effetto dalla semplice cura antirachitica, mentre ha riportato un notevole miglioramento dalla associazione della cura chininica.

Caso XVIII. — M. Antonietta, anni 4 (novembre 1924), nata a termine da genitori sani, allevata al seno, ha avuto sviluppo regolare fino al 1° anno di età, non ha avuto manifestazioni gastriche nè infezioni acute degne di nota. Ai 9 mesi è stata colpita da infezione malarica ripetutasi con brevi intervalli nei tre mesi successivi, con forti manifestazioni accessuali. Comparsa ai 13 mesi di manifestazioni rachitiche, divenute più evidenti nel successivo periodo. Al momento dell'esame insufficiente sviluppo per discreta ipoplasia, rosario rachitico, ingrossamenti epifisari, incurvamenti diafisari di notevole grado, forte splenomegalia. L'infezione malarica ricorre a periodi vari ma generalmente ogni due o tre mesi si ha un accesso. Reazione di Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative. La terapia chininica se domina l'infezione malarica non riesce ad aver ragione, sia pure in unione a quella antirachitica, delle manifestazioni, se non in parte.

Caso XIX. — R. Costantino, mesi 30 (giugno 1925), nato a termine da madre fortemente malarica in zona molto malarica dell'agro di Sassari, nella quale poi è sempre vissuto. Ha avuto allattamento materno; comparsa di accessi malarici al 5° mese di vita e delle prime manifestazioni rachitiche al nono mese con successivo aggravamento. La malaria ha continuato il suo corso con lunghi periodi di latenza. Non ha avuto disturbi gastro-enterici, malattie esantematiche o processi infettivi acuti pregressi. Stato distrofico generale notevole. Anemia notevole; epato e splenomegalia. Guarigione del processo rachitico con la cura chininica ed antirachitica associate. Reazione Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative. Negativa è pure l'indagine del fattore luetico nei genitori.

Caso XXI. — G. Bianca, anni 2 e 1/2, da Tempio (1926). Ultima di 5 figli viventi e sani, dei quali nessuno dei primi quattro è stato mai colpito da malaria o da rachitismo, è nata al 7° mese da madre che non ha mai sofferto di malaria. L'indagine per la lue e la tubercolosi appare negativa. Allevata al seno materno fino ai 18 mesi. Fu colpita nell'autunno 1925 da febbri a tipo intermittente con la sintomatologia dell'infezione malarica. Rapida anemizzazione e deperimento, ingrossamento dell'addome. Gli accessi, insufficientemente curati e per parecchio tempo non riconosciuti di natura malarica, si sono ripetuti fino al momento dell'esame con intervalli più o meno lunghi. Nel gennaio sono comparse le prime manifestazioni rachitiche. Presenta attualmente forte rosario rachitico, forte ingrossamento delle epifisi delle ossa lunghe, incurvamento delle diafisi dell'omero destro e dei due femori, pallore notevolissimo; dentizione rachitica; ventre fortemente prevalente, fegato fortemente ingrossato: deborda 4 cm. dall'arco costale, altezza cm. 11. La milza enormemente ingrossata occupa tutto il quadrante superiore e inferiore sinistri dell'addome, diametri cm. 20 × 14; fenomeni di insufficienza tiroidea manifesti; presenza di parassiti in circolo. Reazione di Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative.

Ho di proposito riportato esclusivamente dei casi nei quali l'assenza del fattore luetico e tubercolare, debitamente accertata nei genitori e nel bambino, e la mancanza di pregresse alterazioni a carico del tubo gastro-enterico, e di processi infettivi acuti toglievano la possibilità di dubbi circa un possibile riferimento ad essi dell'insorgenza del quadro rachitico. Come è possibile rilevare dall'esame dei casi, in alcuni l'infezione ha colpito i bambini indipendentemente da un'infezione materna, in altri lo stato del bambino appare connesso alla pregressa malaria della madre. In tutti i casi l'infezione ha prodotto delle alterazioni generali la cui prima ripercussione si è avuta sul processo di accrescimento e sullo stato di nutrizione.

La malaria provoca nei bambini come è noto una serie di alterazioni che possono colpire tutti gli organi più o meno profondamente, determinando quei quadri speciali, noti a chi ha familiarità con la forma, per i quali la manifestazione principale è spesso soverchiata e mascherata dalle manifestazioni secondarie. Si formano così i quadri delle enteriti malariche, delle nefriti, meningiti, nevriti della stessa natura, refrattarie e ribelli ad ogni cura che non sia quella diretta al vero agente causale. Frequenti specialmente le gravi complicazioni anemiche, che possono provocare perfino dei quadri con esito letale.

In linea generale la malaria colpisce nel bambino in ordine di frequenza e di intensità il sistema ematopoietico, l'apparato gastro-enterico, il sistema nervoso ecc. Altre modificazioni meno conosciute, ma non perciò meno importanti, danno la misura delle profonde alterazioni che spesso si determinano nell'organismo colpito: inversione del quoziente proteico, diminuzione della colesterina, modificazioni nella glicemia ed in genere nei processi del ricambio.

Il fegato e la milza sono sempre compromessi, in grado maggiore, si capisce, nei casi nei quali il processo non è stato adeguatamente combattuto. Speciale interesse hanno i dolori ossei frequentissimi nella sintomatologia preaccessuale della malaria.

Spesso però la lesione malarica non si limita a questo o a quell'organo, ma determina delle alterazioni più generali, con formazione frequente di spe-

ciali stati distrofici, paragonabili sotto certi punti di vista, a stati analoghi provocati dalla sifilide congenita.

De Bran (1911) ammetteva che la malaria è una delle più importanti cause d'infantilismo; egli stesso ne ha potuto osservare 40 casi. Le mie osservazioni concordano su questo punto, avendo potuto osservare parecchi casi d'infantilismo malarico di grado anche molto avanzato: in un bambino di 8 anni per es. malarico quasi dalla nascita, lo sviluppo somatico era quello di un bambino di 4 anni al massimo, coi segni di un insufficiente sviluppo delle ghiandole genitali, ipotiroidismo, insufficienza intellettuale. Nel caso riportato da Olivelli (*Pediatria,* 1924, pag. 955) di malaria congenita in un bambino nato a Genova da genitori sardi, e la cui madre aveva sofferto in gravidanza di malaria, fin dalla nascita fu possibile rilevare uno stato distrofico con ipoplasia di sviluppo. Un'infezione malarica decorsa latente per qualche mese, fu casualmente rivelata dall'esame del sangue al 3° mese di vita. La bambina che al 5° mese e mezzo pesava Kgr. 3,120 e presentava epato e splenomegalia notevolissime, presentava anche accenno al rosario rachitico. La reazione di Wassermann e la cutireazione alla tubercolina erano negative. Un certo miglioramento si ebbe dalla cura chininica senza però che venissero modificate le condizioni generali.

Ho poi potuto sapere dai genitori, che per una fortunata coincidenza, rimpatriando in Sassari, ove attualmente si trovano, si sono rivolti alla Clinica per la cura di un secondo bambino, che la malattia in questione era poi morta dopo qualche mese per la forma da cui era stata colpita. È questo un tipico esempio, a mio avviso, che concorda col giudizio datone dall'Olivelli, di distrofia malarica e credo possa avere un notevole interesse la conoscenza del fatto che nel secondo bambino da me visitato era apprezzabile fin dalla nascita un certo grado di distrofia che fu poi quasi completamente corretto.

Lo studio del Biotipo Sardo, ancora mal conosciuto, non potrà prescindere nella valutazione degli elementi che hanno concorso a fissarne i caratteri attuali, dal fattore malarico, per la sua azione sull'organismo attraverso successive generazioni, nelle quali io penso abbia lasciato modificazioni distrofiche, divenute poi forse caratteristiche costituzionali. È certo che in certe regioni della Sardegna più colpite dalla malaria, è più frequente il riscontro di una deviazione generale dal tipo medio normale, con manifestazioni generalmente d'insufficiente sviluppo.

L'infantilismo malarico è caratterizzato generalmente dalla bassa statura, ventre grosso, con eccezionale sviluppo del fegato e della milza, scarso sviluppo dei genitali, con assenza o fortissima diminuzione negli adulti, secondo De Bran, del potere sessuale; e abbassamento frequente del livello medio dell'intelligenza.

Questa distrofia è da De Bran attribuita sopratutto ad una insufficienza funzionale del sistema ghiandolare endocrino, e specialmente della tiroide, ipofisi, testicoli e surrenali, che appunto, specialmente le prime tre, appaiono presiedere in speciale modo all'accrescimento del sistema osseo.

Che la malaria provochi alterazioni notevoli nel sistema endocrino, appare

sempre più accertato, specialmente nei riguardi delle capsule surrenali. È stata descritta una insufficienza acuta e cronica surrenale da malaria specialmente nelle forme più gravi (Paisseau e Le Maire; Fimognari). Ma anche le altre ghiandole possono venire notevolmente colpite.

Nella patogenesi del rachitismo, d'altro canto, vien fatto precisamente un largo posto alle distrofie plurighiandolari endocrine, attraverso le quali anzi, secondo una diffusa opinione, agirebbe la sifilide congenita. Hutinel ha osservato uno stato distrofico speciale, risultante da un insieme di rachitismo tardivo, nanismo, impotenza muscolare, ritardo di funzioni genitali, dovuto specialmente ad una alterazione pluriglandolare.

È sopratutto alla tiroide che è stata rivolta la maggiore attenzione. La sua azione sullo sviluppo del sistema osseo è stata largamente studiata. Tilmant ha impiegato con successo l'opoterapia tiroidea in un cane che presentava lesioni rachitiche. Importanti sopratutto sono le ricerche di Claude e Rouillard, i quali dall'accoppiamento di conigli tiroidectomizzati hanno visto nascere soggetti con rachitismo più o meno intenso, ipotonia muscolare, ipotrofia. Ne consegue che una insufficienza tiroidea potrebbe agire sugli individui non solo direttamente, ma anche attraverso i loro genitori. Queste esperienze però non hanno avuto conferma dalle analoghe di controllo condotte da Rusca. Anche Jovane e Vaglio hanno ammesso l'importanza della patogenesi del rachitismo di una insufficienza tiroidea connessa ad una tossi-infezione intestinale.

De Rienzo di recente, confermando l'influenza sullo sviluppo del sistema osseo della tiroide, si è soffermato anche su quella delle ghiandole sessuali, la cui secrezione interna influenzerebbe l'osteogenesi periostale ed encondrale, frenando quindi la produzione eccessiva di osso da parte delle cartilagini epifisarie, mentre la tiroide e l'ipofisi agiscono in senso opposto eccitando questa produzione. Nella malaria però il sistema ghiandolare genitale non prevale patologicamente perchè viene colpito come la tiroide e l'ipofisi.

Anche tra timo e rachitismo sono notevoli le correlazioni (Matti; Cozzolino; Basc; Renton e Robertson; Aschenhein ecc.). Fiore, Franchetti e Frontali hanno illustrato minutamente le alterazioni provocate sulle ossa da una disfunzione timica che, secondo quanto io ho già espresso in altro lavoro, deve essere intesa nel senso di una deficienza.

Se si ammette pertanto che la malaria possa come la eredosifilide, o come altri fattori, determinare degli stati di disfunzione endocrina, capaci a loro volta di costituire il fondamento probabile di una successiva lesione rachitica, si può ammettere che nei casi nei quali l'infezione colpisce elettivamente in giovanissimi organismi a preferenza del sistema ematopoietico o gastro-enterico ecc., in tutto od in parte, il sistema endocrino, mentre è in piena evoluzione il processo formativo del sistema scheletrico, possa determinarsi la insorgenza di un quadro rachitico.

Ho accennato così, ad uno dei possibili elementi del rapporto malaria-rachitismo; ma altri ancora di notevole importanza possono essere presi in considerazione: potremo per es. ammettere, per quanto in via secondaria, che in

qualche caso anche le persistenti alterazioni gastro-enteriche di natura malarica, irreducibili ad ogni cura, che non sia la specifica, possano contribuire alla produzione di una sindrome rachitica.

Nè minore importanza hanno gli stati di avitaminosi così frequenti nella malaria cronica nei giovani organismi, e le alterazioni del midollo osseo recentemente illustrate da Viteti e Pollitzer.

Poichè la milza è generalmente colpita dal processo malarico, tanto più intensamente quanto più a lungo quest'ultimo agisce sull'organismo, e d'altro canto la sua reazione appare abbastanza notevole nel rachitismo, è interessante lo studio della possibile influenza che, attraverso le alterazioni di questo organo, la malaria può esercitare sul sistema osseo in sviluppo. La funzione endocrina della milza è mal conosciuta. Giacomini le assegna funzioni antagoniste alla tiroide, e secondo lui presiederebbe all'accrescimento, il quale quindi dovrebbe risentire l'influenza di una sua disfunzione. È notevole la osservazione di Lanzarini, che irradiando la milza ingrossata di bambini rachitici ed anemici ad un tempo, ha osservato, dopo un mese, oltre il miglioramento della formula ematologica, e la notevole riduzione della milza, aumento del corpo in 2 casi su 3.

Anche la funzione del fegato è alterata in modo evidente dal processo malarico sia nella funzione biligenetica, che proteopessica (60 %), che glicogenetica; e sia nella funzione regolatrice del ricambio azotato, che nel potere antitossico.

È evidente pertanto che vengono così colpiti dalla malaria organi fondamentali, con inevitabili ripercussioni sui processi di accrescimento nelle forme a lunga durata, e sopratutto quando concorrano speciali condizioni organiche.

La malaria è dunque capace di produrre nell'organismo in sviluppo, sia attraverso le alterazioni del sistema ghiandolare endocrino, che attraverso quelle del midollo osseo, del fegato, della milza e dei processi del ricambio, le condizioni necessarie allo sviluppo di una sindrome rachitica.

Ho voluto portare in sussidio alla osservazione clinica dei dati sperimentali: essi riguardano il metabolismo del calcio così importante nel rachitismo, e la funzione splenica.

In mie precedenti ricerche di orientamento avevo potuto constatare nei bambini l'aumento, durante l'accesso malarico, della percentuale del calcio ematico totale. Il fatto è stato più largamente e precisamente documentato negli adulti, nella Clinica Medica di Sassari da interessanti ricerche di Massa. Ma poichè si presentava il quesito della conoscenza del meccanismo di tale aumento e dell'ulteriore destino del calcio, ho potuto, in alcune indagini condotte al riguardo, constatare che all'aumento accessuale della percentuale ematica, corrisponde generalmente un aumento della eliminazione globale. Se gli accessi si susseguono a intervalli molto brevi non si ha neppure tra l'uno e l'altro il completo ritorno alla norma e cominciano a crearsi in tal modo delle alterazioni probabilmente di ordine permanente; poichè in sostanza si ha una dispersione dall'organismo di calcio sottratto evidentemente ai tessuti.

Si capisce che ben diverso debba essere l'effetto di questa dispersione nell'adulto, e nel bambino per i cui processi formativi una perdita di calcio, e

forse anche di altri elementi minerali, molto prolungata rappresenta un danno gravissimo specialmente a carico della normalità ed integrità del sistema scheletrico.

Io non credo però come qualche autore che la possibile causa delle modificazioni nella malaria del ricambio calcico possa risiedere in una alterazione delle ghiandole surrenali, o quanto meno esclusivamente di esse, ma credo invece che essa debba ricercarsi in altri fattori e più specialmente:

1) nella deviazione in senso acidotico della reazione del sangue, che io avevo osservato in ricerche già rese note, nei bambini malarici, in rapporto all'accesso, ed in grado maggiore nei casi con più gravi complicanze di anemia e splenomegalia. Una tale modificazione della reazione ematica prôvoca un aumento dell'eliminazione urinaria del calcio e modificazioni importanti comunque del suo metabolismo. L'acidosi secondaria al rallentato ricambio del rachitismo determinerebbe a sua volta una maggiore eliminazione urinaria compensatoria di Ph-ioni, secondo Freudemberg e Gjorgj, con una diminuzione dei fosfati del sangue e conseguente difficoltà di fissazione del calcio ionico nel tessuto osseo. Mc Collum, Park, Simonds danno importanza rachitigena al rapporto Ca-Ph con diminuzione di Ph ed eccesso di Ca.

Io non ho verificato se nei malarici si abbia aumento dell'eliminazione urinaria di Ph. Mi propongo di farlo nel corso di ulteriori ricerche;

2) in una disfunzione della milza: recenti esperienze, in corso di pubblicazione, condotte nella nostra Clinica dal dott. Sirca, hanno accertato che l'estirpazione della milza provoca nei giovani animali una ipercalcemia ed un aumento della eliminazione globale del calcio transitorio. Una disfunzione dunque della milza, quale può agevolmente verificarsi nelle forme gravi e nelle forme a lunga durata della malaria, può provocare una alterazione che ha nella patogenesi del rachitismo una certa importanza. Ho già accennato che le modificazioni successive alla splenectomia hanno in genere carattere di transitorietà. Durano in genere una diecina di giorni circa, dopo i quali si ha il ritorno alla norma. Ciò è indice di un processo di compensazione che nel frattempo si determina nell'organismo, nei riguardi della soppressa funzione endocrina splenica. Ma se si ammette la possibilità di pregresse o contemporanee alterazioni del sistema compensatorio, qualunque esso sia, appare anche evidente la possibilità di alterazioni a carattere permanente e quindi di un successivo danno dell'organismo; fatto possibile nella malaria che, come ho già detto, può provocare delle disfunzioni pluriglandolari complesse.

Considerata dunque sotto questo aspetto e questa possibilità la funzione della milza nella genesi del rachitismo appare sotto una luce speciale e rende più comprensibile l'eventuale rapporto col fattore malarico.

***

Diversi elementi concorrono dunque a dimostrare la possibilità di manifestazioni rachitiche di origine malarica. Al pari di altri processi morbosi, e specialmente della sifilide, la malaria può provocare nell'organismo infantile attraverso le alterazioni delle ghiandole endocrine, della funzionalità epatica

e splenica, del ricambio intermedio, e specialmente di quello minerale, del sistema ematopoietico, della reazione del sangue, ed attraverso la formazione di stati di avitaminosi, condizioni favorevoli all'insorgenza di un rachitismo, tanto più intenso quanto più precocemente e più a lungo la malaria avrà agito. Si capisce che, come per tutti gli altri fattori, bisogna tener conto in prima linea del fattore costituzionale e individuale.

L'insorgenza può essere favorita da uno stato distrofico congenito, determinato dall'azione della malaria per lungo tempo specialmente sull'organismo materno, e specialmente durante il periodo di gravidanza, in modo da creare speciali condizioni. Particolarmente istruttivi sono al riguardo alcuni dei casi che io ho riportato ed il caso di Olivelli del quale ho fatto cenno.

Non è da escludere a mio parere decisamente la possibilità della trasmissione di certe deficienze, e le esperienze di Claude e Rouillard meriterebbero un più largo controllo.

Particolarmente favorevoli all'insorgenza sono quelle forme nelle quali la infezione decorre latente e che Monti colloca in una categoria speciale, caratterizzata dalla povertà del reperto parassitario e dalla mancanza di accessi netti.

Il processo di guarigione di un rachitismo di origine malarica avviene all'incirca in modo eguale a quello di un rachitismo di origine luetica, tossica o di altra natura: se le lesioni non sono molto gravi nè da lungo tempo datanti, la eliminazione della causa prima, congiunta ad una adeguata terapia atta a favorire i processi riparatori del sistema scheletrico, può condurre alla guarigione. Ma risulterà in genere inutile in queste forme di origine specificatamente malarica ogni cura che trascuri la causa prima. Nei casi invece impiantatisi su terreno fortemente distrofico per l'azione intensa dell'infezione sull'organismo, la cura può rimanere inefficace poichè messa di fronte ad alterazioni, che pur derivate dalla malaria, essa è impotente a combattere.

Altre conferme, specialmente di ordine anatomo-patologico, aspetta la possibilità che io ho prospettato. Essa, in ogni modo, io credo debba essere presa in considerazione nel quadro dei vari momenti etiopatogenetici del rachitismo, essendo sufficienti per ciò gli elementi accennati; e merita di richiamare altre indagini.

Sassari, agosto 1926.

BIBLIOGRAFIA.

De Bran H. *Infantilismo malarico*. The British Journ. of Children diseases, n. 91, 1911.
Dentici S. Pathologica, n. 162, 1915
Lanzarini. Riv. di Clinica Pediatrica, 1914.
Fimognari F. Riv. Pratica di Malariologia, 1924, n. 1.
Claude e Rouilard. Compt. rend. Soc. Biol., 1913, 20 dic.
Rusca. Riv. Clin. Pediatrica, 1919, pag. 668.
Olivelli. La Pediatria, 1914, pag. 355.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: prof. VITTORIO ASCOLI.

Lo stato della tiroide nella infezione malarica.

Dott. D. MASELLI, assistente.

Le nostre cognizioni sullo stato delle ghiandole endocrine nella infezione malarica sono assai poco sviluppate per quanto spesso con le alterazioni di questi organi si è inteso di spiegare particolarità di decorso dell'infezione e si è tentato di interpretare alcuni dei fatti più frequenti a constatarsi nella malaria. Pochissime ricerche anatomopatologiche sono state eseguite sulle ghiandole a secrezione interna nella malaria; se si eccettuano i più recenti reperti di Poiseau e Lemaire sui surreni in alcune sindromi malariche perniciose e quelli più antichi di Barker, anch'essi sui surreni, non esistono che dati frammentari sparsi qua e là tra le osservazioni di qualche AA.

Mancano del tutto studi sullo stato funzionale delle gh. endocrine in questa infezione e sono scarsissimi gli studi clinici in proposito.

Le mie indagini hanno avuto lo scopo di completare questa lacuna per quanto non mi dissimulo la difficoltà di poter ottenere dati conclusivi dovendo applicare mezzi di studio di valore tutt'altro che incontrovertibile. Son convinto però che all'intento propostomi si possa giungere in ogni caso se si tiene conto di tutti gli elementi di ricerca e di osservazione e non dimenticando inoltre che acquistano significato clinico nella evoluzione abituale di una malattia il perturbamento funzionale o la modificazione anatomica di un organo quando, al di fuori di particolari condizioni che possono solo dar figura speciale al singolo caso clinico, si dimostra che essi intervengono decisamente e frequentemente nella malattia in esame col determinare particolarità di decorso o alterazioni collaterali o complicanze, successioni morbose e postumi che appaiono in stretta dipendenza e come dominati dalle alterazioni dell'organo stesso venendo così impressa una fisionomia particolare allo svolgimento della malattia in un qualsiasi suo periodo. Così che a parte la necessità imprescindibile di dimostrare sempre i fatti non può soddisfare e convincere dal punto di vista clinico il solo argomentare, come si fa, nell'assenza di precisi studi in proposito, che poichè le ghiandole a secrezione interna vengono certamente a soffrire or più or meno nella malaria sopratutto per la somma dei fattori che

possono contribuirvi e che nella malaria si determinano in modo cospicuo (disturbi di circolo, alterazioni del ricambio e del sistema nervoso, alterazioni della crasi sanguigna, presenza nel circolo, negli umori, ecc., di prodotti tossici del ricambio dei parassiti, presenza di parassiti malarici nelle ghiandole endocrine, ecc.) debbono per questo derivarne nella infezione malarica sindromi a stati morbosi legati a queste alterazioni delle ghiandole endocrine.

Per quanto riguarda la tiroide la malaria è stata ritenuta responsabile di determinarne alterazioni di ordine vario e sono state attribuite così alla malaria sindromi tiroidee specialmente tra le successioni morbose ed i postumi dell'infezione (casi di m. di Basedow). Inoltre alle modificazioni della tiroide, che si son dette intervenire nel corso della malaria, sono state riferite sindromi collaterali e particolarità di decorso dell'infezione (straordinaria frequenza del polso, stati psichici, ecc.). Infine per la grande importanza che la tiroide ha sul governo dell'equilibrio endocrino e sullo stato del S. N. V., dalle modificazioni della funzione tiroidea intervenute nella malaria, si son fatte derivare varie sindromi endocrine osservate tra persone che soffrirono di malaria (alcuni casi di infantilismo, ecc.). Contrasta con questo che si scrive la povertà della letteratura in proposito.

Non v'ha dubbio che stando così le cose è importante definire in ogni modo se ed in qual misura ed in qual senso la tiroide è colpita dall'infezione malarica. Tale scopo è raggiungibile, a me sembra, come ho accennato al principio, soltanto portando un contributo al problema da più punti di vista. Io credo opportuno cominciare con lo stabilire:

1) *Se e con quale frequenza susseguano alla infezione malarica chiare sindromi morbose nelle quali notoriamente l'alterata funzione tiroidea tenga un posto indiscusso e precipuo.*

La letteratura riporta rarissimi casi di persistenti alterazioni della tiroide con segni evidenti del suo disturbo funzionale in soggetti affetti da malaria. Così tra i pochissimi casi di m. di Basedow descritti, in cui l'azione della malaria è molto discutibile, quello di Gerkens sembrerebbe avere rapporti con la malaria sopratutto per l'influenza benefica e rapida esplicata dalla terapia specifica antimalarica (chinino) sulla malattia. Gerkens descrive un caso di m. di Basedow da lui osservato in un malarico che, colpito da malaria due anni avanti e capitato alla sua osservazione, presentava, oltre alla sindrome basedowiana manifestatasi dopo l'infezione, tumore cronico di milza e parassiti malarici in circolo. La sindrome basedowiana da Gerkens attribuita nel suo infermo alla malaria scomparve in seguito a cura chininica.

Trovano qui posto ancora le osservazioni di De Brun, che ascrive ad una sclerosi pigmentaria della tiroide di natura malarica i casi di infantilismo da lui visti tra i malarici della Siria.

Manca completamente l'anatomia patologica di queste alterazioni della tiroide descritte nella malaria.

I risultati delle nostre osservazioni e delle nostre inchieste in riguardo (1) possono conchiudersi nell'asserzione che nè a breve nè a lunga distanza a

(1) Le nostre osservazioni si riferiscono ad adulti e sono state eseguite su malati dell'Italia Centrale con grandissima prevalenza di abitanti del Lazio.

noi è occorso di riscontrare casi di m. di Basedow o di mixedema tra i numerosi malarici che abbiamo avuto occasione di vedere ogni anno negli Ospedali e nella Clinica Medica di Roma. Questi fatti uniti alla rarità estrema di casi del genere riportati nella letteratura depongono nettamente contro un rapporto causale diretto ed univoco intercorrente tra infezione malarica e le più manifeste sindromi di deficit ed iperfunzione tiroidea.

Per converso è risultato dalle nostre ricerche che la infezione malarica è stata sicuramente contratta nel 12-15 % dei casi di Basedow accolti in Clinica. Il tempo intercorrente tra la sofferta malaria e l'esplosione dei primi sintomi basedowiani ha oscillato da un minimo di 2 anni circa ad un massimo di 18 anni. Nessuno dei nostri Basedowiani presentava infezione malarica in atto e parassiti in circolo. In nessun caso noi ci siam potuti convincere della preponderanza acquistata dalla malaria nel determinare il m. di Basedow di fronte alle altre cause che potevano entrare volta per volta in conto. L'infezione malarica è d'altra parte malattia così comune nella nostra regione che, tenuto calcolo di tutte le circostanze, essa si ritrova presso a poco con eguale percentuale nei precedenti morbosi di tutti gli infermi provenienti da luoghi malarici accolti per le più svariate malattie nell'Istituto. Anche nelle zone del Lazio maggiormente colpite da malaria, alterazioni della tiroide (specialmente il Basedow ed il mixedema) sono rare e non superano percentualmente quelle che possono osservarsi in zone della stessa regione indenni o meno colpite dalla malaria. Dobbiamo ancora tener conto come anche tra i malati di Basedow ricoverati in Clinica la proporzione tra uomini e donne è stata con una preponderante prevalenza di donne (6 a 1 circa); questo rapporto si è conservato tra i basedowiani che avevano sofferto di malaria. È noto come all'infezione malarica siano assai più frequentemente esposti gli uomini delle donne.

Circa l'influenza che la malaria possa spiegare su malattie già in atto della tiroide noi non abbiamo nessuna esperienza.

Assai più ardua a definire è la questione se alcuni dei sintomi somatici e psichici che si incontrano abbastanza frequentemente in alcuni malarici cronici e tra le popolazioni più infestate dalla malaria (ad es. caduta e modificazione dei capelli e dei peli specie in alcune regioni del corpo; alcuni tipi di infiltrazione del sottocutaneo e di edemi, modificazioni dello sguardo, lievi gradi di esoftalmo, alcuni sintomi oculari, decadimento psichico, cefalee, ecc.) dipendano direttamente da modificazioni funzionali della tiroide in quanto sono notoriamente sintomi comuni dei gradi minori di deficit funzionale o di iperfunzione della tiroide. I disturbi spesso assai gravi della nutrizione e del trofismo di questi soggetti, le alterazioni del sangue, del S. N., ecc., da soli, e più frequentemente associati, possono volta per volta rendere in gran parte ragione di tali manifestazioni. L'applicazione delle indagini cliniche moderne più probative sullo stato funzionale della tiroide (determinazione del M. B., ipersensibilità adrenalinica, reazione di Kottmann) in alcuni di questi casi, pur tenendo presente il valore che ad esse possiamo

ascrivere, a noi non ha fornito elementi sufficienti per dirimere la questione. Allo stato attuale dei nostri mezzi di studio non è possibile su basi di fatto attendibili negare o affermare in linea generale un intervento della tiroide nella genesi di alcuni dei disturbi accennati; intervento per il quale potrebbe alcune volte consentirsi in omaggio ai dati dell'osservazione clinica.

In stretta unione così con queste osservazioni possono essere riferite quelle da noi condotte:

2) *Sull'esame dello stato fisico e funzionale della tiroide nella malaria cronica.*

Anche in questo gruppo di infermi noi non abbiamo trovato in nessun caso modificazioni fisiche a carico dello stato della tiroide. Le prove da noi istituite sistematicamente, tra i vari malati, in 6 provenienti da zone fortemente colpite da malaria (Piperno e Cisterna in prov. di Roma) tutti affetti da infezione malarica cronica, presentanti notevole tumore di milza e di fegato, anemia, condizione di grave deperimento, scarsi parassiti di t. maligna in circolo, semilune non hanno portato a rilievi che potessero in un qualche modo deporre per una chiara alterazione funzionale della tiroide.

Noi riportiamo brevemente i risultati delle ricerche istituite nei nostri infermi:

	Ipersens. adrenalinica (Iniez. endov. mmg. 0,01)	M. B. (Krogh)	Prova di Kottmann(1)
M. O.	Mx: da 96 a 115 in 2'	— —	7'
F. Z.	Mx: da 105 a 125 in 2'	— 3	6'
G. M. (cachessia malarica)	Mx: da 115 a 130 in 3'	+ 2	5'
B. G.	Mx: da 110 a 120 in 2'	— —	6'
F. V. (cachessia malarica)	Mx: da 120 a 130 in 2'	— 4	7'
D. D.	Mx: da 110 a 135 in 3'	+ 2	4'

***

Le nostre investigazioni sullo stato funzionale della tiroide nella malaria sono state condotte a termine con il seguente gruppo di ricerche:

3) *Esame delle modificazioni della tiroide provocate dalle diverse specie di plasmodio nella febbre, nell'apiressia, nelle recidive, nelle complicanze.*

4) *Ricerca, in tutte queste circostanze, dei sintomi relativi ai vari tipi di alterazioni funzionali della tiroide.*

5) *Applicazione, in tutte queste condizioni, delle prove funzionali della tiroide.*

(1) È segnato il tempo in cui si è manifestato chiaramente l'annerimento della soluzione.

Noi riferiremo succintamente, per ognuna di queste parti, in unione con gli scarsi dati che la letteratura ci fornisce in proposito, gli elementi più importanti che abbiamo potuto raccogliere durante le nostre indagini.

3). È stato riferito come frequente nella infezione malarica acuta un ingrossamento della tiroide. Tale modificazione della tiroide si è interpretata da alcuni come espressione di una semplice congestione della ghiandola, da altri come una vera e propria tiroidite acuta analoga alla tiroidite che si osserva in alcune malattie infettive o in altre infezioni da protozoi.

L'ingrossamento della tiroide nella malaria costituirebbe secondo alcuni AA. un fatto estremamente frequente; anzi costituirebbe quasi la regola (Apert) e si manifesterebbe subito dopo gli accessi febbrili. La durata della modificazione di volume della ghiandola sarebbe sempre di pochi giorni e legata alla durata del periodo febbrile totale. La ghiandola si ingrandirebbe ad ogni parossismo febbrile, riaumenterebbe di volume nella recidiva e, cessata del tutto la febbre, essa riprenderebbe il suo volume normale. L'ingrossamento della tiroide si farebbe a carico di tutti e due i lobi; la ghiandola acquista una consistenza molle elastica, diviene spesso un po' dolente alla pressione restando sempre integri i tessuti circostanti. Durante l'aumento di volume della tiroide gli infermi si lagnano di disfagia dovuta all'ingrandimento stesso della tiroide. L'influenza della chinina nel determinare una rapida regressione nel volume della ghiandola sarebbe netta.

Non sono state mai notate per causa della malaria forme più gravi di tiroidite acuta.

Dobbiamo citare ancora in particolare le osservazioni di Hume il quale, studiando di proposito, qualche anno fa, le condizioni della tiroide nella infezione malarica, ha avuto occasione di notare, insieme con le modificazioni di volume della ghiandola, l'insorgenza di fenomeni morbosi che sono stati riferiti dall'A. all'alterata funzione tiroidea. Questo A. ha descritto tra i malarici dell'Est dell'Africa durante i periodi febbrili ed in circa il 10 % dei casi un acuto ed uniforme ingrossamento della tiroide a carico di uno o di tutti e due i lobi cui si accompagnarono fatti ritenuti espressione di un contemporaneo ipertiroidismo (tremori, dispnea, tachicardia fino a 140 pulsazioni ed in 2 casi anche esoftalmo). Tale ingrossamento della tiroide rivalentesi, subiettivamente, secondo questo A., anche con disfagia talvolta intensa, fu visto insorgere da 12 a 30 ore dopo la caduta della febbre, accrescersi nei successivi attacchi e ridursi fino a scomparire con la somministrazione di chinina nello spazio di 4 a 10 giorni. Hume stesso, colpito da malaria, ebbe un ingrossamento della tiroide che non regredì del tutto e che presentò accessuali aumenti di volume ad ogni periodo febbrile.

Insieme con la regressione del volume della tiroide si dileguarono nei malati di Hume i segni di ipertiroidismo. L'A. non ha avuto occasione di eseguire autopsie dei suoi infermi (30 casi quasi tutti di terzana maligna) ma è del parere che le modificazioni della tiroide da lui riscontrate siano di natura compensatoria (ipertrofia compensatoria) determinantesi per le concomitanti modificazioni che la malaria induce in altre ghiandole endocrine (surreni e ghiandole sessuali in specie) e forse in parte causate da disturbi di circolo della tiroide in seguito a moltiplicazione dei plasmodi nell'interno della ghiandola stessa.

Su 23 malarici tutti della provincia di Roma così distinti:

7 malati di terzana benigna: 2 donne, 5 uomini: 2 primitivi (1 D., 1 U.); 5 recidivi (1 D., 4 U.).

16 malati di terzana maligna: 3 donne, 13 uomini: 5 primitivi (2 D., 3 U.); 11 recidivi (1 D. 10 U.).

l'esame fisico della tiroide (determinazione del suo volume con la palpazione dell'organo e con la misura della circonferenza del collo, della sua consistenza, della dolorabilità, ecc.), è stato eseguito accuratamente al di fuori, durante e dopo gli accessi febbrili. Su tutti i 23 malati solo in un caso noi abbiamo riscontrato durante gli accessi febbrili un manifesto ingrossamento della tiroide. Poichè a noi mai più è occorso fino ad oggi, per quanto avessimo continuato a ricercarne, d'imbatterci in casi del genere, crediamo interessante riferire brevemente la nostra osservazione:

B. R., uomo di anni 23, operaio. Proviene da regione indenne da gozzo. L'anamnesi familiare specialmente in riguardo ad eventuali malattie delle ghiandole endocrine e malattie della nutrizione è del tutto negativa. L'infermo soffrì di blenorragia a 18 anni ed all'infuori di questa malattia non è andato soggetto a nessun'altra affezione. Due anni or sono contrae malaria per la prima volta a Fiumicino. La malaria fu curata irregolarmente con chinino e recidivò nell'anno successivo. Nessuna nozione precisa può raccogliersi sull'andamento della febbre. Ricompare nuovamente febbre 20 giorni prima dell'ingresso in Clinica: dopo breve somministrazione di chinino, subito sospesa, la febbre ritorna. Il malato ricovera in Clinica. Peso Kg. 70. Altezza m. 1.73. Soggetto ben conformato. Non si notano manifestazioni a carico dei vari tessuti, organi ed apparati, che possano far sospettare alterazioni di ghiandole endocrine. Psiche normale.

All'esame dei vari organi null'altro di notevole all'infuori di un soffio sistolico dolce alla base del cuore che presenta d'altronde diametri normali. Mx 115, Mn 65. Milza a 2 dita dall'arcata. Fegato ad un dito dall'arcata. All'ingresso il malato è apirettico. La tiroide non si palpa. Circonferenza del collo (a livello della VI cervicale e della cartilagine tiroidea) cm. 36. Non tremori. Cute normale. Sistema pilifero normale. Nulla a carico dei bulbi oculari. Pupille eguali e reagenti.

La febbre inizia al 2° giorno dall'ingresso dell'infermo in Clinica ed assume successivamente un andamento di terzana subentrante. Nel sangue numerosi anelli di pl. praecox. Fino al 4° giorno dall'inizio della febbre, anche durante i periodi febbrili, ripetute misurazioni del collo, prese sempre allo stesso livello, danno ogni volta cm. 36. Al 5° giorno durante un periodo febbrile la circonferenza del collo dà cm. 37, al 6° giorno perdurando la febbre, cm. 37 1/2. Si riesce a palpare il lobo destro della tiroide, aumentato di volume ed un po' dolente, di consistenza molle elastica. Tale constatazione è fatta anche da altri colleghi della corsia.

La febbre cade spontaneamente il giorno successivo. Persistono l'aumento del volume del collo (cm. 37) ed il modico ingrossamento del lobo tiroideo anche nelle ore di apiressia. La febbre risale nuovamente e diviene subcontinua, alta. Le condizioni dell'infermo si aggravano e si è costretti a dare chinino. Al 2° giorno di cura chininica la febbre cade. L'ingrossamento del lobo tiroideo e l'aumento di volume del collo (cm. 37-36 1/2) perdurano fino a circa 6 giorni dall'apiressia. All'uscita (dopo 11 giorni di apiressia) la circonferenza del collo è di cm. 36 1/2. La tumefazione a carico del lobo tiroideo destro è appena apprezzabile.

All'infuori della lieve dolorabilità provocata con la palpazione il malato non si lagnò nel periodo in cui perdurò l'aumento del volume del collo di nessuna speciale sensazione. Non vi fu disfagia. L'esame dello stato della cute del collo, dei vasi del collo ecc., non mostrò elementi cui si potesse attribuire l'aumento del volume del collo stesso. Il contegno del polso durante l'ingrossamento della tiroide (frequenza massima 118) non fu diverso da quanto, proporzionatamente alle temperature, era stato nei periodi febbrili precedenti in cui la tiroide non appariva ingrossata. Solo nell'ultimo giorno del periodo febbrile il polso divenne più frequente (130) e piccolo. Ma ciò poteva ben met-

tersi in rapporto con l'aggravamento della malattia e con il tipo stesso assunto dal decorso febbrile (subcontinua). Con la cura chininica il polso cadde rapidamente insieme con la temperatura e nei giorni successivi, per tutto il periodo di osservazione, non si notò nessuna dissociazione tra l'andamento del polso e quello della temperatura. La misurazione del grado di sporgenza dei bulbi oculari (esoftalmometro di Calderaro) non rivelò mai esoftalmo. Nessun fenomeno oculare. Non fu constatato tremore. L'infermo è stato rivisto ancora 6 mesi dopo l'uscita dall'Istituto senza che in lui potessero riscontrarsi segni di un'alterata funzionalità tiroidea. Delle prove funzionali della tiroide in questo caso sarà riferito in seguito.

4) La ricerca, nei nostri infermi, dei sintomi relativi ai vari tipi di un'alterazione della tiroide, ha dato i reperti che rapidamente riferiamo.

In tutti i malarici esaminati non è stato mai constatato esoftalmo Noi abbiamo eseguito misure sistematiche con l'esoftalmometro di Calderaro e la misura del grado di sporgenza dei bulbi oculari non ha dimostrato differenze degne di rilievo. Non abbiamo mai riscontrato sintomi oculari, quale Graefe, Moebius ecc., nè tremore di tipo basedowiano. L'esame della frequenza del polso non ha dimostrato durante la febbre, proporzionalmente alla temperatura, alcunchè di particolare. Riguardo alle particolarità del polso nella infezione malarica facciamo notare come nella terzana benigna sia stata osservata talvolta, a giorni alterni, in luogo delle abituali ricorrenze febbrili (e quindi al di fuori dell'influenza della febbre), la comparsa di accessi di tachicardia della durata presso a poco di un accesso febbrile.

In uno dei nostri malati questo equivalente febbrile si manifestò più volte e chiaramente. La tiroide non mostrò nè durante l'aumento di frequenza del polso nè al di fuori degli accessi di tachicardia alcuna modificazione del volume. Non furono constatati segni che potessero deporre per un'alterazione funzionale della tiroide stessa. La prova dell'adrenalina dette luogo in questo soggetto ad una curva della pressione e del polso in nessun modo deponenti per uno speciale stato anormale della funzione tiroidea, sia nei periodi in cui la frequenza del polso era normale, sia durante il tempo in cui fu constatato l'aumentato numero delle pulsazioni. Le prove dell'adrenalina che riportiamo sono state eseguite le prime due durante due accessi di tachicardia; l'ultima 6 giorni dopo che l'infermo non presentò più nè febbre nè aumenti di frequenza del polso.

	1'	1 1/2	2'	2 1/2	3'	4'	5'
P 108	106	91	90	102	100	110	108
Mx 120	125	140	135	135	125	120	120

	1'	1 1/2	2'	2 1/2	3'	4'
Mx 110	120	130	115	115	110	110
P 128	134	142	130	136	130	126

	1'	1 1/2	2'	2 1/2	3'	4'	5'
P 72	90	68	64	74	76	70	72
Mx 125	130	150	140	130	125	125	125

Contro un intervento della tiroide nella genesi di queste alterazioni del polso parlano ancora, nel nostro malato, i risultati della ricerca del M. B. (+ 4 %) e della reazione di Kottmann (verificatasi in 6').

Circa i risultati delle prove funzionali dello stato della tiroide da me istituite essi non fanno che confermare le indagini di cui ho fino ad ora parlato. Io ho in un altro lavoro trattato diffusamente delle prove farmacodinamiche nella infezione malarica. Qui possiamo dire come la ipersensibilità adrenalinica, così frequente all'inizio dell'accesso febbrile malarico, si riscontri di rado all'infuori di esso durante l'apiressia, a meno che non preesista alla febbre malarica. Nel gruppo di malati scelti per le ricerche sul S. N. V. difatti l'ipersensibilità fu legata nella massima parte strettamente all'inizio del periodo febbrile. In quei rari casi in cui l'ipersensibilità adrenalinica persistette oltre il periodo febbrile non si avevano nè si erano avuti altri segni di alterazione della tiroide.

Così in 2 dei nostri infermi che presentarono ipersensibilità adrenalinica a distanza dal periodo febbrile, nel decorso della febbre non si ebbero modificazioni della tiroide, nè fenomeni attribuibili ad una alterazione funzionale della tiroide stessa. Il decorso febbrile fu l'abituale. Nel periodo in cui fu constatata l'ipersensibilità adrenalinica la tiroide restò ancora normale; il numero delle pulsazioni era normale; non vi fu esoftalmo nè furono osservati tremori. Inoltre i risultati del M. B. furono normali (in uno dei malati + 4 %, nell'altro — 2 %); e normale fu la reazione di Kottmann (in uno si verificò in 6', nell'altro in 7').

Nel caso riferito precedentemente in cui fu constatato l'ingrandirsi della tiroide fu ritrovata anche una netta ipersensibilità adrenalinica durante la comparsa dell'ingrossamento della tiroide:

	1'	1 1/2	2'	2 1/2	3'	4'	5'
P 81	83	104	76	88	90	82	82
Mx 120	130	175	145	130	120	120	120

La prova di Kottmann fu positiva (14').

Otto giorni dopo la scomparsa della tumefazione tiroidea la prova di Kottmann risultò negativa; il M. B. era normale (+ 3 %).

Dodici giorni dopo, l'ipersensibilità adrenalinica persisteva ancora:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	130	160	135	130	125
P 78	98	72	84	80	76

Quando, sei mesi dopo, abbiamo rivisto questo malato risultarono negative sia la prova dell'adrenalina, sia la prova di Kottmann. Anche un esame dell'iperglicemia sperimentale dette valori normali:

Glicemia a digiuno 0.78.
Glicemia dopo ingestione di 40 gr. di glucosio:
(Prese di sangue ogni 1/2 ora): 0.82, 0.96, 1.02, 0.88, 0.84.

Il prof. Meldolesi aveva iniziato lo scorso anno nella nostra Clinica indagini sistematiche sul M. B. nella infezione malarica che non sono state pubblicate. Egli mi ha verbalmente riferito di aver trovato nei malarici valori oscillanti entro limiti normali al di fuori dei periodi febbrili.

Le reazioni di Kottmann da me eseguite nei malarici solo di rado sono state ritardate 2 volte su 32 reazioni (una volta in 14' sul caso riferito, un'altra in 12'). Noi non potremo però assegnare un significato decisivo, per ammettere un disturbo della funzione tiroidea, a quei casi in cui, nell'assenza di qualsiasi altro fenomeno, una prova funzionale soltanto è riuscita positiva. Dobbiamo tenere invece presente il caso riportato in cui alcuni segni funzionali di un'alterazione della tiroide si sono riscontrati unitamente all'ingrandimento della tiroide stessa (ipersensibilità adrenalinica; prova di Kottmann).

Io non ho avuto occasione di esaminare le condizioni istologiche delle tiroidi di questi malarici studiati dal punto di vista della funzionalità tiroidea. Invece ho avuto opportunità di eseguire ricerche sulle tiroidi di due malati morti in Clinica per perniciosa malarica.

Prima di ogni altra cosa ho avuto di mira di accertare se eventualmente nelle tiroidi di questi infermi nei quali si rinvenne in circolo una scarsa quantità di forme anulari di pl. praecox esistesse una abnorme carica parassitaria nei vasi della ghiandola.

A tale scopo fu presa all'autopsia dai vasi tiroidei ed aspirata con una siringa dalla ghiandola una certa quantità di succo che venne colorato per la ricerca dei parassiti malarici.

La quantità di parassiti non risultò in nessun modo più abbondante di quella esistente nel sangue periferico; anzi in uno dei due casi il reperto parassitario fu molto scarso non ostante che con l'aspirazione si ricavasse una discreta quantità di sangue.

In sezioni istologiche delle ghiandole fissate e incluse si ricercò egualmente nelle emazie contenute nei vasi la presenza di parassiti (coloraz. Giemsa). Io non ho potuto vedere che assai di rado parassiti malarici nelle emazie raccolte nei vasi per quanto esse fossero numerose.

Le ghiandole apparivano normali macroscopicamente; nè al microscopio risultarono alterazioni nella disposizione del tessuto glandolare e dello stroma; i vasi invece apparivano in tutte due i casi notevolmente ripieni di sangue.

Anche i singoli elementi costitutivi della ghiandola (forma delle vescicole, disposizione delle cellule e caratteri di esse e del nucleo, aspetto e colorabilità della colloide, presenza di accumuli linfocitari) ad un accurato esame istologico sono apparsi del tutto normali.

***

Dai risultati di questo gruppo di indagini da noi istituite bisognerà quindi concludere che talora, ma in modo eccezionale, nella malaria ed in dipendenza di essa, si può riscontrare un'apprezzabile modificazione della tiroide unitamente a disturbi di funzione della ghiandola stessa. Per la presenza di questi fatti non è risultato che la infezione malarica subisse un aggravamento o particolarità di decorso.

Inoltre, se la tiroide durante il periodo acuto della malaria può modificare il suo stato fisico e forse anche la sua funzione, ciò costituisce ad ogni modo un fatto oltre che rarissimo anche passeggero.

La prima serie di osservazioni e ricerche da noi fatte permette infine di concludere, per le risultanze dell'esame fisico della tiroide, dell'esame clinico degli infermi, dell'esame funzionale della glandola e inoltre per alcune considerazioni di ordine statistico e demografico, che la malaria non determina abitualmente di per sè modificazioni dello stato della tiroide tali da derivarne successioni morbose e postumi in diretta dipendenza di una patente alterazione funzionale della tiroide stessa.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI V. *La Malaria*, 1915.
MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *La infezione malarica*, 1902.
SCHIASSI. *La malaria e le sue forme atipiche*, 1923.
DE BRUN. Revue de Médecine, 1910.
D'ARNAUD GERKENS. Geneest. Tijdschr. voor Ned. Indie, 1910.
HUME. Brit. Med. Journ., 1919.
CHIMISSO. Riforma Medica, 1922.
APERT. Trattato di ROGER-WIDAL, 1923.
CASTRONUOVO. Folia Medica, 1926.

IV.

OSPEDALE POLICLINICO UMBERTO I IN ROMA.
VII Padiglione: Primario prof. U. ARCANGELI

L'inoculazione sperimentale della malaria nella sclerosi a placche

per il dott. LUCHERINI TOMMASO, aiuto medico.

L'inoculazione sperimentale della malaria dopo essere stata da Wagner von Jauregg introdotta a scopo terapeutico nella paralisi progressiva, è stata tentata da varii autori non solo in questa malattia, ma anche in altri processi morbosi del sistema nervoso centrale. Infatti anche nella sclerosi a placche è stata tentata sin da qualche anno la malarizzazione artificiale, ed a tale metodo di cura si è in particolar modo pensato in questa malattia sia per le vedute etiologiche, sia per l'analogia che alcuni autori vedono fra la sclerosi multipla e la sifilide. Ora per quanto sia da pochissimi ammessa la natura sifilitica della sclerosi disseminata (Jacobsohn, Dufour, Gaucher ecc.), però dai più è negata (Nonne, Pierre Marie, Sicard, Guillain, Sézaru ecc.) per i dati clinici, anatomo-patologici, batteriologici, e sopratutto serologici, che differenziano le due affezioni. Riguardo poi al fattore etiologico della sclerosi a placche dirò, che nel 1917 gli studi e le indagini sperimentali fatte da Kuhn e Steiner hanno avvalorato l'ipotesi che si tratti di un processo infettivo specifico, il cui agente sarebbe una speciale sprirochaeta, la cosidetta *Spirochacta Argentinensis* (da *Argentoratum*, nome latino di Strasburgo, ove furono fatte le prime ricerche). Però per quanto i reperti di Kuhn e Steiner siano stati confermati nel 1921 da Siemerlung, il quale pare che abbia trovato qualche spirocheta anche nei focolai di sclerosi multipla, e da Kalberlach, da Speer, Buscher, Rothfeld, Freund e Hornowski, ecc., pur tuttavia molte esperienze negative di questi ultimi anni non permettono ancora di dare un giudizio definitivo e sicuro su questo argomento.

In ogni modo la presunta natura spirochetica della sclerosi a placche ha indotto alcuni autori a tentare, come è stato fatto per la neurosifilide, varii metodi di cura fondati in ispecial modo sulla piretoterapia, allo scopo di cercare di risolvere l'affannoso problema della cura di questa malattia.

Così John ha inoculato la spirocheta ricorrente a 9 malati di sclerosi multipla, di cui 5 gravissimi, ed ha ottenuto in alcuni casi una notevole influenza sul decorso della malattia; in uno dei casi determinò la scomparsa quasi completa di tutti i sintomi durante un periodo di osservazione di un anno.

Grosz nel 1922 ha tentato di curare la sclerosi multipla con vaccino stafilococcico; ma i risultati sono stati poco lusinghieri. Altri autori hanno usato vaccino streptococcico, ed in ispecial modo vaccino tifico; ma non hanno rilevato alcuna azione curativa soddisfacente.

Inspirandosi al metodo di cura di Wagner von Jauregg, e fondandosi sul criterio etiologico della sclerosi multipla, per quanto non ancora sicuramente accertato, alcuni osservatori hanno voluto tentare di curare questa malattia con l'inoculazione di sangue infetto di terzana primaverile. Così Karl Grosz nella clinica neuropsichiatrica di Vienna, nel periodo di tempo che va dal 1921 al 1923 ha usato questo metodo di cura in 42 casi di sclerosi a placche. In 9 di questi casi la malarizzazione artificiale fu associata al trattamento col tifo-vaccino, usato a volte prima, a volte dopo la malarizzazione. Di regola il numero degli attacchi malarici variava da 8 a 10; ed essi erano fatti cessare col chinino. *Inoltre alla fine della cura ogni paziente era sottoposto ad una cura neosalvarsanica.*

Dei 42 pazienti curati da Grosz, soltanto 11 (26,2 %) hanno avuto un miglioramento duraturo: però di questi 11, l'autore fa notare, che in 5 pazienti vi erano già state delle remissioni spontanee come risultava dall'anamnesi. In ogni modo fra questi 11 casi il miglioramento fu specialmente netto e duraturo nella deambulazione, in due poi il miglioramento fu dell'udito; in altri due, miglioramento della paralisi spastica degli arti, in un caso poi decorse acutamente con nistagmo, emiparesi, atassia, ecc., rimasero soltanto il nistagmo e lieve grado di atassia. In 18 casi (43 %) il miglioramento fu assai meno marcato. A tal proposito Grosz afferma l'importanza di tener presente che spesso in questa malattia le remissioni avvengono spontaneamente, e che bisogna quindi essere cauti prima di attribuire i risultati favorevoli a qualsiasi cura praticata. Egli dice che quantunque i risultati con la malaria-terapia non siano stati tanto buoni, tuttavia è giustificato di tentare questo metodo di cura. Riguardo poi all'effetto del neosalvarsan nella malattia, l'A. non può trarre alcuna conclusione, perchè tutti i pazienti, ai quali fu somministrato questo preparato, furono nello stesso tempo malarizzati.

In 9 casi oltre la inoculazione della malaria fu adoperato per via intravenosa il tifo-vaccino, e ad eccezione di 2 casi l'A. ha notato remissione dei sin tomi. Le notizie catamnestiche raccolte da Grosz dopo 2 anni dimostrano che i risultati ottenuti, sia pure minimi, erano permanenti. L'A. sostiene che i risultati ottenuti col vaccino stafilococcico sono inferiori a quelli ottenuti con la malaria-terapia e col vaccino tifico.

Anche G. Santangelo afferma che nella clinica di Wagner von Jauregg a Vienna sin dal 1922 accanto a casi di paralisi progressiva e di tabe, sono stati trattati con la malarizzazione artificiale anche alcuni casi di sclerosi multipla, partendo dal concetto che questa malattia sembra legata alla presenza di spirochete. Ma, secondo Santangelo, il materiale è ancora scarso e l'osservazione troppo breve per trarne conclusioni.

G. L. Dreyfus e R. Hanau nel novembre 1925 hanno comunicato di aver trattato 10 casi di sclerosi a placche col vaccino tifico, ma i risultati non sono stati affatto soddisfacenti; inoltre gli stessi autori hanno inoculato la terzana benigna in altri 10 casi di sclerosi multipla, ed affermano di aver ottenuto in 7 casi un sensibile miglioramento, il quale in qualche caso si è ancora accentuato ed è perdurato per parecchi mesi. Soltanto in 2 casi i sintomi della malattia sono ritornati dopo pochi mesi.

Antonelli nella seduta dell'Accademia Medica di Roma del 27 marzo 1926, ha comunicato un interessante caso di sclerosi a placche curato con la malarizzazione artificiale (terzana benigna), ed ha affermato che il paziente in seguito a questa cura è andato rapidamente migliorando, che molti sintomi clinici della malattia sono decisamente scomparsi, e che tale scomparsa perdura ancora a distanza di qualche mese dall'inoculazione della malaria.

Avendo avuto a mia disposizione nel VII Padiglione due casi di sclerosi a placche ho voluto tentare anche io l'inoculazione sperimentale di sangue infetto di *plasmodium vivax,* allo scopo di portare un contributo allo studio di tale recente metodo di cura.

Descrivo succintamente le storie cliniche:

Caso I. — C... Romolo, di anni 35, sarto; padre morto in America, sembra di febbre gialla; madre morta in seguito a parto distocico. Non bevitore, nè fumatore; nega lues e malattie veneree. Sposato a donna sana che non ha mai avuto aborti; ha due bambini viventi e sani. Nel periodo della guerra (1918) ha contratto infezione malarica. Da quest'epoca il paziente ha incominciato ad avvertire un senso di debolezza a tutta la metà destra del corpo. Da circa un anno il paziente riferisce che al mattino, appena sceso dal letto, non riesce a mettersi subito in piedi, per l'insorgenza di capogiri. Da qualche mese tali disturbi sono aumentati, e specialmente il senso di debolezza e di peso alla metà destra del corpo. Ha fatto cure ricostituenti, ma senza alcun risultato. In questi ultimi tempi la deambulazione si è fatta stentata, e molte volte non riesce a stare in piedi. Accusa tremori diffusi, e disturbi del visus. Entra all'ospedale Policlinico (VII Padiglione) il giorno 8 marzo 1925.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali discrete; buono stato di nutrizione e di sanguificazione; sensorio vigile; temperatura e polso normali.

Negativo l'esame dell'apparato respiratorio e circolatorio.

Addome ben trattabile, indolente; fegato nei limiti normali; milza alquanto aumentata di volume e di consistenza.

Esame del sistema nervoso. — Ipocinesia del facciale inferiore sinistro. Pupille bene reagenti alla luce ed alla accomodazione. Nistagmo orizzontale e verticale. La metà sinistra della lingua è ipotrofica ed è animata da tremori fibrillari nei movimenti di protrusione. L'ugola non è deviata. Tono aumentato in tutti i muscoli della metà destra del corpo, specie in quelli dell'arto inferiore, ove si rileva uno spasmo notevole.

Riflessi tendinei e periostei superiori ed inferiori esagerati specie a destra. Clono del piede e della rotula a destra; non Babinski; Oppenheim presente a destra. Addominali superiori, medi ed inferiori assenti.

Romberg presente. Andatura a tipo paretico-spastica; atassia dinamica e statica degli arti superiori ed inferiori.

A carico della sensibilità superficiale si nota lieve ipoestesia a destra, più accentuata in corrispondenza dell'arto inferiore D. Nulla a carico della sensibilità profonda.

Esame fondo oculare: impallidimento della metà temporale del nervo ottico destro (incipiente atrofia del n. ottico D.). Lievissimo pallore di tutta la papilla ottica sinistra.

Puntura lombare: fuoriesce *liquor* limpido a pressione media; albumina: 0,20 ‰ (rachialbuminometro di Sicard); Pandy negativa; Nonne-Apelt negativa. Reperto citologico negativo.

Reazione al benzoino-colloidale nel liquor: la curva mostra una precipitazione nella zona sifilitica della reazione.

R. Wassermann negativa sia nel siero sangue, che nel liquor.

Il 27 marzo faccio l'inoculazione intramuscolare di 4 c.c. di sangue infetto di *plasmodium vivax*.

Dopo un periodo di incubazione di 13 giorni insorge il primo attacco febbrile preceduto da intenso brivido; gli accessi ulteriori si susseguono con la tipica curva della terzana benigna, e con temperature massime di 40°,5.

L'esame del sangue ripetutamente fatto è positivo per la terzana primaverile.

Durante il periodo degli accessi malarici, il paziente non ha alcun miglioramento; si nota soltanto una lieve diminuzione dello stato spastico dei muscoli subito dopo ogni accesso febbrile. Tale diminuzione è però soltanto transitoria, e nel giorno dell'apiressia i muscoli tornano a riavere la stessa ipertonia spastica primitiva.

Dopo 10 attacchi inizio la chininizzazione del paziente con 2 gr. di chinina al giorno.

L'esame del sistema nervoso fatto dopo 10 giorni di distanza dalla cessazione degli attacchi malarici, non mostra alcuna scomparsa, nè alcun miglioramento dei sintomi clinici della malattia. Anzi il paziente è anemico; accusa estrema debolezza, ed afferma che la vista e la deambulazione sono peggiorate.

Ad un mese di distanza dall'ultimo accesso le condizioni generali, ed i varii sintomi della malattia permangono immutati.

Un nuovo esame del fondo oculare dà lo stesso reperto del primo.

L'ammalato in seguito non accusa alcun miglioramento; e gli esami neurologici ripetutamente fatti non fanno rilevare alcuna modificazione dei sintomi clinici, anzi fanno risaltare una maggiore accentuazione della ipertonia spastica dei muscoli, specie di quelli degli arti inferiori.

A poco più di due mesi dalla cessazione degli attacchi malarici (5 luglio 1925), il paziente vuole uscire dall'ospedale senza che alcun sintomo della malattia sia menomamente migliorato. Ho avuto occasione di rivedere il paziente alla fine di settembre 1925, e l'ho trovato sempre nelle stesse condizioni. Mi ha affermato anche di aver avuto qualche giorno dopo la sua uscita dall'ospedale 3-4 nuovi accessi malarici, troncati col chinino, ma senza alcun beneficio per i sintomi della malattia.

Caso II. — O... Rosa, di anni 49, maritata ad uomo apparentemente sano: ha avuto due parti normali; nessun aborto. Genitori viventi e sani. In passato nessuna malattia degna di nota. Da circa due anni la paziente accusa dolori a carico delle varie articolazioni, che insorgono periodicamente senza essere accompagnati da febbre. Da qualche tempo si lagna anche di debolezza generale.

Nell'agosto 1925 incominciò a notare una forte sensazione di freddo, per cui era obbligata a mettere delle bottiglie calde nel letto senza riuscire a riscaldarsi. Nella stessa epoca si accentuò il senso di spossatezza, e notò una rigidità degli arti inferiori. In seguito non migliorò, anzi si accorse che gli arti inferiori diventavano sempre più deboli, tanto che spesse volte non era capace di stare in piedi. Nessun disturbo a carico degli arti superiori. In questi ultimi tempi non riesce più a camminare da sola, accusa frequentemente vertigini e ha disturbi del visus. Entra all'ospedale Policlinico (VII Padiglione) il giorno 1° febbraio 1926.

Esame obbiettivo: Stato di nutrizione e di sanguificazione discreto; sensorio normale; apparato linfoghiandolare normale. Temperatura e polso normali. Nulla a carico degli organi toracici ed addominali.

Esame del sistema nervoso: Oculomozione normale. Pupille eguali e bene reagenti alla luce e all'accomodazione.

Lieve ipertonia muscolare degli arti superiori. Tono muscolare fortemente aumentato negli arti inferiori. Riflessi rotulei ed achillei esagerati, specie a destra. Clono bilaterale del piede e della rotula. Babinski ed Oppenheim presenti bilateralmente. Assenti i riflessi cutanei addominali superiori ed inferiori. Andatura a tipo paretico-spastica; atassia dinamica e statica degli arti inferiori. Nulla a carico della sensibilità superficiale e profonda.

Esame oftalmoscopico: negativo.

Puntura lombare: *Liquor* a pressione media; albumina 0,15 ‰ (rachialbuminometro di Sicard): Pandy, Boveri, Nonne-Apelt, negative; nulla di abnorme nel reperto citologico. Reazione al benzoino colloidale nel liquor: la curva mostra una precipitazione nella zona sifilitica della reazione.

R. Wassermann negativa sia nel siero sangue, che nel liquor.

Il 5 marzo 1926 inoculo per via intramuscolare 5 c.c. di sangue infetto di parassiti della terzana primaverile. Dopo un periodo di incubazione di 15 giorni esplode il primo attacco malarico che si ripete a giorni alterni con la caratteristica curva della terzana benigna.

L'esame del sangue fatto più volte è positivo per la terzana primaverile.

Dopo il 4° e dopo il 7° attacco pratico l'esame neurologico della paziente, ma non trovo alcun miglioramento dei sintomi clinici della malattia. Dopo l'11° accesso somministro la chinina, e non ho più rialzi termici.

L'esame del sistema nervoso fatto a qualche giorno di distanza dalla cessazione degli attacchi malarici, non fa assolutamente rilevare miglioramento di alcun sintomo. L'inferma si è anemizzata, afferma di sentirsi assai debole, e dice che gli arti inferiori sono sempre pesanti e poco mobili.

L'esame oftalmoscopico è sempre negativo.

Quindici giorni dopo l'ultimo attacco malarico (26 maggio 1926) l'ammalata vuole uscire dall'ospedale, senza alcun miglioramento. Nello scorso mese di settembre mi ha scritto facendomi sapere che i primitivi sintomi della malattia permangono sempre immutati.

Il risultato negativo che ho avuto in questi due casi in seguito all'inoculazione sperimentale della malaria, non mi ha impedito di pubblicare questa nota allo scopo di portare un contributo coscienzioso allo studio del valore che questo metodo di cura ha nella sclerosi a placche.

I risultati ottenuti dai varii osservatori (Grosz, Dreyfus e Hanau) pur non essendo in generale troppo soddisfacenti, mostrano però che alcuni casi di sclerosi disseminata sono migliorati dopo la malarizzazione artificiale.

Ora però è noto che nel decorso di questa malattia sono tutt'altro che rare le remissioni spontanee, le quali possono anche protrarsi per un lungo periodo di tempo, tanto da fare sperare persino che sia accaduta una guarigione completa. (Oppenheim, Redlich, Strümpell ecc.). La sclerosi a placche mostra specie all'inizio abbastanza frequentemente delle soste nei sintomi e delle sorprendenti remissioni per anni ed anche per decenni (Müller). È da questo singolare modo di decorrere specialmente che proviene la somiglianza di molti casi di sclerosi multipla con l'isterismo e la facilità dei rispettivi scambi diagnostici.

Perciò bisogna, come lo stesso Grosz dice, essere cauti prima di attribuire i risultati favorevoli a qualsiasi cura praticata. Vero è che i miglioramenti notati dai varii autori si iniziavano durante o subito dopo la malarizzazione; ma chi ci assicura che con tale metodo curativo non si possa eventualmente favorire ed accelerare in determinati casi, quando esiste, la tendenza alla remissione spontanea dei sintomi?

I casi sicuramente accertati di sclerosi a placche, che hanno subìto in qualsiasi periodo di malattia questo trattamento sono troppo pochi, e l'incertezza dei risultati ed anche l'osservazione troppo breve sono motivi per cui non si possono per ora trarre delle conclusioni. Debbo fare anche noto fra l'altro che è difficile attribuire esclusivamente alla inoculazione della malaria i risultati favorevoli osservati da Grosz, per la ragione che tutti i pazienti ai quali questo osservatore inoculò la malaria, furono anche sottoposti ad una cura neosalvarsanica. Inoltre Grosz stesso afferma che in cinque degli 11 pazienti migliorati vi erano già state in passato delle remissioni spontanee. E non si possono neppure attribuire i miglioramenti rilevati dai varii autori all'opportunità di praticare sempre tale metodo di cura in un periodo iniziale della malattia, come succede in generale per la paralisi progressiva, poichè risulta che in quei casi descritti da Grosz e da Dreyfus e Hanau, nei quali si è manifestato il miglioramento, la malattia era in diverso stadio di evoluzione: ossia in certi casi era in periodo iniziale, in altri era in periodo più o meno avanzato.

Anche il caso di Antonelli, nel quale il risultato è stato favorevole, non si presentava certo all'inizio della malattia, poichè come risulta dalla storia clinica, da 4 anni il paziente ha notato progressiva diminuzione del visus e scotomi, diminuzione notevole degli stimoli sessuali ed impotenza, e fin da quell'epoca ha avvertito spesso cefalea durante le ore del giorno.

Io nei miei due casi non ho osservato alcun miglioramento in seguito a questo metodo di cura, ad eccezione nel I caso di una lieve e transitoria diminuzione dello stato spastico dei muscoli subito dopo ogni accesso febbrile. Anzi dirò che nei due pazienti dopo la malarizzazione non solo permasero immutati i sintomi della malattia, ed il decorso ulteriore di questa non si modificò affatto, ma insorse uno stato di anemia e di debilitazione organica, e peggiorarono alquanto le condizioni generali.

E non si può certo dubitare che i miei due pazienti non fossero affetti da sclerosi multipla: a parte infatti i dati clinici obbiettivi, dirò che i risultati delle ricerche da me fatte nel « liquor », ossia l'assenza di ipercitosi, la negatività della W. R. nel liquor, e la positività della reazione al benzoino-colloidale nella z ona sifilitica, costituiscono un reperto caratteristico della sindrome umorale della sclerosi a piastre.

Ora non credo che l'insuccesso della cura possa nei casi miei essere attribuito nè all'età avanzata dei pazienti, essendo il primo di 35 anni, il secondo di 49; nè alla forma anomala della malattia, essendo quella da cui

erano affetti i miei malati la forma classica della sclerosi a piastre; nè soprattutto allo stadio troppo avanzato della malattia, essendo precisamente i veri sintomi del male insorti nel I caso da circa un anno, e nel II caso da poco più di sei mesi.

Ho voluto tentare l'inoculazione della terzana in questi due tipici casi di sclerosi multipla, allo scopo di controllare l'influenza esercitata da tale metodo curativo in questa malattia, ma, come si è visto, detto metodo non ha apportato alcun beneficio nei casi miei, i quali non si presentavano in uno stadio molto avanzato di malattia. E ciò concorda con i risultati che Grosz ha ottenuto applicando questo metodo di cura sopra un numero rilevante (42) di malati affetti da sclerosi multipla.

Certo l'idea di praticare la malarizzazione artificiale nei malati di sclerosi disseminata nel senso di Wagner von Jauregg, era fondata soprattutto sui criteri etiologici della malattia, i quali però sino ad oggi sono tutt'altro che sicuri ed accertati; ed in ciò sta forse la ragione della diversità dei risultati che si hanno invece con lo stesso metodo di cura nella paralisi progressiva.

In ogni modo le esperienze ancora non larghissime, la incostanza ed incertezza nei risultati, la possibilità di inconvenienti non del tutto privi d'importanza nella pratica, ci debbono rendere molto guardinghi nel giudizio definitivo sulla efficacia ed utilità della malaria-terapia nella sclerosi a placche.

BIBLIOGRAFIA.

Karl Grosz. *Malariabehandlung der multiplen Sklerose.* Jahrbücher f. Psychiatr. u. Neurologie, 43, pag. 198, 1924.

G. L. Dreyfus und R. Hanau. *Ueber Fieber-insbesondere Malariabehandlung der multiplen Sklerose.* Aerztlicher verein in Frankfurt a. M., Sitzung, 16 november 1925; Münch. Med. Woch., pag. 85, januar 1926.

Antonelli. *La malarizzazione artificiale in un caso di sclerosi a placche.* Comunicazione seduta ord. dell'Accademia Medica di Roma del 27 marzo 1926.

Santangelo. *La terapia febbrile ed infettiva della demenza paralitica e di altre malattie da spirocheti.* (Rivista sintetica). Policlinico, Sez. med., pag. 143, marzo 1923.

Grosz. *Ueber Vaccinebehandlung usw.* Jahrb. f. Psych. u. Neur., 72 Bd., 1 Heft.

E. John. *Inoculazione di spirochete ricorrenti nella sclerosi multipla.* Med. Klinik, n. 46, 1924.

V.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: A. DIONISI.

Gli effetti dell'asportazione delle capsule surrenali nel coniglio sui vasi e sui principali sistemi organici

per il dott. FILIPPO GUCCIONE, aiuto.

(*Continuazione — Vedi Fasc. 8*).

Premessi questi brevi cenni sugli effetti della emi- e biectomia, sulla importanza delle due sostanze per la vita, e sullo studio sperimentale della adrenalina e della colesterina, è necessario fra cenno dello stato attuale delle conoscenze sull'anatomia patologica degli animali sottoposti a tali esperimenti. Si avrà uno speciale riguardo per gli organi che mi sono prefisso di studiare.

Rispetto all'ipofisi le prime osservazioni tra i nostri si devono a Marenghi, il quale nei suoi animali ectomizzati avrebbe trovato una ipertrofia del lobo anteriore dimostrata dalla presenza di figure di cariocinesi, già da lui rilevate tre giorni dopo l'intervento. Va ricordato che Brown-Séquard e Boinet avevano ammesso col semplice esame macroscopico tale ipertrofia. Di contrario avviso furono Vassale e Zanfrognini. Recentemente Pende, fondandosi su dati sperimentali, asserisce che in ogni caso la ipertrofia è moderata e solo quando gli animali sopravvivono poco tempo; mancherebbe quando vivono a lungo.

Del tutto insignificanti e incerte sono le alterazioni a carico della tiroide. Il Brown-Séquard ammise macroscopicamente una ipertrofia di essa. Valenzi poi in topi albini, biectomizzati e morti dopo poco tempo avrebbe osservato iperemia, scarsezza o mancanza assoluta di sostanza colloide. Tali alterazioni secondo lo stesso autore, si osserverebbero solo quando la durata della vita è di pochi giorni; con una più lunga durata si osserverebbero solo reliquati di emorragie.

Bittorf e Pende negano la presenza di vere alterazioni.

Nelle paratiroidi Traina avrebbe osservato in cani biectomizzati aumento dei granuli protoplasmatici; reperto questo non confermato ulteriormente da altri studiosi.

Interessanti sarebbero le alterazioni a carico del timo e del tessuto linfatico in genere.

Pende in gattini avrebbe osservato in seguito alla biectomia ipertrofia e iperplasia del timo con notevole ipertrofia dei corpuscoli di Hassal; Auld congestione e ipertrofia. Beneke ammette un'atrofia della corticale negli stati ti

mici-linfatici; Wiesel e Schwarzwald persistenza del timo in un caso di ipoplasia del sistema cromaffine; Pansini, Benenati, Hedinger in malattie che si accompagnano a distruzione dei surreni. Secondo Crave e Wislaki invece si avrebbe una ipertrofia delle linfoglandole con ipoplasia o addirittura atrofia del timo.

A ogni modo per quanto non manchino dei risultati contradittori, è ammissilible una certa correlazione tra capsule e timo.

Più generalmente accettata è la iperplasia del sistema linfatico del tubo gastro intestinale, delle linfoglandole mesenteriche e anche dei follicoli della milza. A carico di quest'ultima Frisco e Fabozzi avrebbero osservato anche iperemia e lieve proliferazione connettivale. Auld tumore di milza che ritenne compensatorio.

Stephan poi asserisce che una ipofunzione della corticale determinerebbe una iperfunzione del tessuto della milza la cui espressione clinica sarebbe la poliglobulia.

De Vecchi, nelle sue ricerche sulla tubercolosi delle cap. surrenali in cani, avrebbe osservato un più ricco contenuto di pigmento; Foà parla anch'esso di presenza di granuli grossolani di pigmento.

Relativamente agli organi genitali Cesa-Bianchi in cavie biectopizzate e morte dopo due, quattro giorni, avrebbe riscontrato una degenerazione grassa delle cellule interstiziali dell'ovaia; Pende al contrario in gatte giovani aumento delle cellule interstiziali e arresto della ovulazione; Jaffé e Marine in conigli fem. biectomizzate da oltre trenta giorni ovaia grossa con notevole aumento delle cellule interstiziali; Novack diminuzione dei follicoli.

Nei testicoli Jaffé non avrebbe trovato nessuna modificazione delle cellule interstiziali, reperto questo che concorda con i risultati ottenuti da Pende e da Novak. Leupold accenna a degenerazione del tessuto seminifero.

È interessante notare che l'A. in tale ordine di ricerche in un coniglio biscapsulato trovò aumento della colesterina del sangue per il che pensa che le capsule surrenali sono indispensabili per regolare l'afflusso di esteri di colesterina necessari alla spermatogenesi.

Il reperto di pigmentazioni della cute e delle mucose, come si osserva con una grande frequenza negli addisoniani, negli animali scapsulati si ha solo in via eccezionale. Così è stato rilevato da Tizzoni nei suoi conigli dopo 70 giorni. La pigmentazione secondo lui si arresta o rimane stazionaria. I peli sono generalmente aridi, giallicci e cadono facilmente. Tra gli altri autori che hanno avuto aggio di osservare simili manifestazioni cutanee e delle mucose ricordo Boinet, Nothnagel, Marino-Zucco.

Con una certa frequenza sono state descritte alterazioni nel tubo intestinale consistenti in emorragie ed ulcerazioni da Pende, Cioffi e altri.

Anche a carico del sistema nervoso sono state osservate emorragie, iperemie e altre alterazioni da Tizzoni, Rindone, Lo Re, Frisco, Fabozzi, Nageotte, ecc. In genere si tende a darvi poco peso. Pende e Stilling, citato dallo stesso autore, interpretano tali alterazioni come conseguenza del grave trauma dei plessi simpatici pericapsulari.

A carico del cuore, dei muscoli, del fegato, dei reni, delle ossa nessuna alterazione. Ferreira de Mira in cani e gatti emiscapsulati avrebbe osservato anomalie di sviluppo dello scheletro. Anche di recente Castoldi tende ad ammettere un certo rapporto tra la funzione della corticale e lo scheletro. Avrebbe visto infatti in animali trattati con estratto secco di corticale di buoi un aumento nelle dimensioni delle ossa lunghe e istologicamente proliferazione abnorme delle cartilagini epifisarie. Tali disturbi mancherebbero con la somministrazione di colesterina.

Nel pancreas Pende accenna con riserva a una ipotrofia degli isolotti; ma nella letteratura non è dato gran peso a tale osservazione.

A carico dei vasi nessuna alterazione.

Molto controverse sono le opinioni sulle eventuali modificazioni del sangue.

Boinet parla di diminuizione dei gl. rossi e aumento dei bianchi.

Russo Giliberto, Di Mattei in cani biectomizzati e sopravvissuti da 17 a 52 giorni avrebbero notato un fugace abbassamento dei gl. rossi. Laqua in animali con asportazione di una capsula e dopo alcune settimane parte dell'altra non ebbe aggio di constatare modificazione dei gl. rossi, ma solo aumento dei leucociti e diminuizione dei linfociti. Szimonowicz rilevò un aumento dei gl. rossi; Cattoretti diminuizione dei gl. rossi, moderata ma costante leucocitosi e linfocitosi relativa. De Vecchi, negli esperimenti sopracitati, osservò una diminuizione dei gl. rossi, ma è da tener presente che gli animali erano stati inoculati con bacilli tubercolari. Schlund in emiscapsulati avrebbe osservato diminuizione dei linfociti e degli eosinofili.

Tizzoni, Huldgren, Anderson negano qualsiasi modificazione degli elementi figurati del sangue.

In complesso può dirsi che le alterazioni del sangue sono ancora mal definite. E del resto è da por mente che una eguale incertezza si ha anche sulle modificazioni del sangue negli addisoniani. Osserva infatti Cattoretti che in tale malattia da alcuni è ammessa una iperglobulia con valori normali dei gl. bianchi, per altri questi sarebbero aumentati, per altri ancora diminuiti.

A carico del midollo osseo non sarebbero state osservate sicure alterazioni; De Vecchi fa cenno di un'aumentata funzione emopoietica.

*
* *

A proposito del midollo accenno ancora alla quistione della formazione eterotopa del sangue dato che simili manifestazioni sono state rilevate negli animali impiegati per le presenti esperienze.

Da Cohn, in conigli trattati con iniezioni di adrenalina per via endovenosa, astraendo dalle alterazioni rinvenute negli altri organi, fu notata la presenza di speciali cellule nei capillari dei surreni; simili elementi furono descritti da Krylow in conigli colesterinizzati. Gli AA. li interpretarono come elementi mieloidi.

Un reperto identico ottenne Bamberg con la inoculazione di pirogallolo nel sottocutaneo di conigli. Ssissojew con lo stesso procedimento, con la infusione nel cavo addominale di TLD e pirodina, con la colesterinemia e con la infissione di un sottile cilindretto di celloidina in una capsula. Anche tali AA. interpretano gli elementi riscontrati come focolai mieloidi ectopici. Un identico reperto fu riscontrato da alcuni dei detti autori in altri organi.

In generale può dirsi che la presenza di elementi mieloidi negli organi — fegato, milza, linfoglandole, ecc. — è un fatto noto e rilevato da gran tempo.

Per quanto riguarda le capsule surrenali la prima osservazione nell'uomo si deve a May (1887). Più tardi Wiesel, Aschoff, Gierke, Kopf, Mieremet e altri ricercatori fecero osservazioni del genere. Recentemente Herzenberg, li rilevò in una capsula accessoria. Negli altri organi le osservazioni tratte dalla patologia umana sono del pari numerosissime. Così sono state descritte da Lubarsch nei polmoni e nelle glandole linfatiche, da Sacerdoti nei reni, da Mönckeberg nell'aorta, da Dominici e da Golgi nella milza e nelle linfoglandole e ancora nel fegato, nei reni, nei muscoli, e nei più svariati organi e sempre in condizioni morbose.

La quistione verte non sulla possibilità di tali formazioni, ma sulla loro genesi. Si vuol sapere cioè se devono ritenervi come autonome o no.

Dirò senza molto dilungarmi che tale possibilità è ammessa da ematologi come Naegeli, Marchand, Maximow, Pappenheim, Meyer, Schridde, Hirschfeld, Schmidt.

Tali metaplasie mieloidi sarebbero in rapporto con uno stato irritativo dell'apparato R. E. e degli endoteli dei vasi sanguigni. Sotto speciali condizioni questi ultimi in ispecie prolifererebbero dando luogo a una generazione di endoteli liberi i quali successivamente subirebbero la trasformazione mieloide (Dieckmann). Ipotesi questa ammissibile solo che ci si riporti ai primissimi stadi della vita embrionale. È noto infatti, secondo le ricerche di Schridde, che i primi elementi del sangue « eritroblasti primari » si formano dagli endoteli dei vasi. Solo più tardi, in embrioni di oltre 12 1/2 mm., si assiste alla formazione di sangue extravasale. Non è quindi irrazionale ammettere che in dati organi e sotto speciali circostanze si possa determinare uno stato irritativo degli endoteli che può arrivare fino ad aversi un ritorno alla fase embrionale.

(Continua).

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1° Ottobre 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ALIMENTAZIONE E PELLAGRA.

Osservazioni critiche e ricerche sperimentali sopra l'eziologia e la cura della pellagra.

Pietro Albertoni e Pietro Tullio.

L'eziologia della pellagra è uno dei problemi che più hanno affaticato la mente dei medici e degli studiosi. Infatti, come affermava lo Strambio Junior nella sua mirabile monografia sopra la Pellagra, « incerta e subdola » è stata « la sua comparsa in ciascuna delle plaghe ora invase; disputate le sue « cause remote; oscura la sua condizione patologica; ignota la sua essenza; « mal definite le sue lesioni anatomiche; certa soltanto la sua refrattarietà ad « ogni farmaco » (1).

È merito della scienza medica italiana avere per prima intuito l'essenza del processo morboso in tutti i suoi aspetti: eziologia, patogenesi, manifestarsi dei sintomi, svolgersi delle forme morbose nelle loro molteplici varietà; determinazione delle lesioni anatomiche, aggravarsi ed estendersi del morbo in rapporto alle condizioni individuali, ereditarie, familiari, economico-sociali ed etniche.

Al suo apparire in forma di vero flagello per le classi povere rurali della Lombardia nel 1784, dietro istanza del Consiglio del Ducato di Milano, per ordine di Giuseppe II fu aperto in Legnano il primo pellagrosario per raccoglervi e studiarvi i malati onde poter ricavare dagli insegnamenti e dall'esperienza dei provvedimenti che valessero a combattere efficacemente la ma-

lattia. A dirigere questo istituto fu chiamato Gaetano Strambio Senior. Lo Strambio, mente geniale, studiò gli ammalati a lui affidati precorrendo quel metodo di analisi obbiettiva e scrupolosa dell'anamnesi, dell'esame dell'ammalato e dei reperti necroscopici, che è vanto della clinica moderna. Egli scrive (2): « Le opinioni e le dottrine dei miei antecessori, essendo l'una all'altra con- « traria, non mi era lecito di accettare niente da loro, se prima non lo avessi « io con l'osservazione assicurato. Perciò mi son determinato di osservare il « male come se nuovo fosse ed a tutti ignoto, allontanando dalla mia mente « ogni prevenzione di autorità altrui o di sistema. Mi sono prefisso di notare « anche quelle minute cose, che frivole parer potevàno, sì perchè nell'osserva- « zione della natura talvolta quelle, che sembran da nulla concorrono a sve- « larci le grandi; sì perchè nel primo osservare non si possono giudicare e « distinguere le utili dalle necessarie... di ogni pellagroso adunque che mi si « presentava all'ospedale, io scriveva la storia con questo ordine. *Primo,* no- « tava tutto ciò, che ricordava l'individuo stesso, cioè età, sesso, tempera- « mento, mestiere e patria; poi tutto ciò che potesse aver relazione col male, « domandando se nato ei fosse da genitori pellagrosi, da quanti anni egli ne « fosse infetto, con qual sintomo avesse incominciato il male, quali vicende, « accrescimento o diminuzioni fossero in progresso avvenuti, qual cura gli fosse « stata fatta e quale effetto ne avesse ottenuto. *Secondo,* descriveva lo stato « morboso di ciascuno nel suo entrare, l'abito del corpo, il colorito, i caratteri « del vizio esteriori, i sintomi, riguardanti le animali, le vitali e le naturali « funzioni, e tutto ciò che l'ammalato accusava di soffrire, e ciò che di mor- « boso io conosceva in lui. Alla storia di ciascuno aggiungeva di mano in mano « le variazioni, che giornalmente avvenivano in tutto il tempo di sua dimora, « o naturalmente, o per effetto dei rimedi; ogni miglioramento o peggiora- « mento, quei sintomi, che li accompagnavano: i fenomeni di supposta guari- « gione in chi partiva, e quei di morte in chi cessava. *Terzo,* finalmente, ta- « gliava quasi tutti i cadaveri dei pellagrosi, non risparmiando nè fatica nè « diligenza; e descriveva ciò, che mi pareva degno di riflessione, in tutte e tre « le cavità, sperando di trovare in qualcuna di esse la cagione e la sede del « male. Noioso mestiere fu questo, ma era necessario raccogliere la massa « informe, su cui doveva tentare la fabbrica ».

Intanto incominciò lo Strambio col differenziare la pellagra dallo scorbuto, dalla lebbra, dall'elefantiasi, dalla sifilide e dall'ipocondriasi. Non tardò a distinguere i vari stadi del male e le particolarità del suo decorso e fra la tumultuosa moltePlicità dei sintomi distinse i patognomonici dai contingenti, e così definì la nuova individualità patologica. Nella scottatura cutanea che aveva suggerito il nome della malattia ed ai primi osservatori il concetto della malattia, egli vide una manifestazione frequentissima e caratteristica, ma non necessaria e costante, di alterazioni più generali e più profonde dell'organismo e precisò qual parte avesse la luce solare nel provocarla. Escluse ogni sospetto di contagiosità, non ostante avesse osservato il carattere familiare della malattia, esprimendo un concetto chiarissimo sulla ereditarietà della pellagra e delle malattie in genere (3): « ad una ad una in tutte le raccolte storie,

(2)

« ho veduto che la maggior parte dei pellagrosi riconosce la sua origine da « pellagrosi parenti; che i figli dei pellagrosi, *anche in tenera età,* facilmente « vengono assaliti dal male; che ben di rado in una famiglia trovasi un pella- « groso senza che tali siano i fratelli e le sorelle; e che facilmente trovansi « intiere famiglie tutte dal male medesimo affette. Questa propagazione del « male negli individui della stessa famiglia si potrebbe attribuire a contagio, « se non ci fossero *argomenti sicuri,* che la pellagra *non è contagiosa;* si po- « trebbe anche attribuire all'*uguaglianza delle esterne cagioni e circostanze,* « nelle quali vivono gli individui della stessa famiglia, se nel medesimo paese, « nella stessa fatica e miseria non vi fossero famiglie esenti affatto dal male: « onde questa propagazione del principio ereditario. Quanto poi si dice, e ra- « gionevolmente si dice, che la pellagra è ereditaria, non s'intende che sem- « pre la si propaghi a tutti i figli, e che non la si possa acquistare senza « averla ricevuta dai genitori. Si deve intendere della pellagra quel che si « vede accadere degli altri mali gentilizi.

« Non tutti, ma per la maggior parte, i figli dei pellagrosi danno segni « del male in quella tenera età, nella quale non concorrono le cause degli « adulti, oppure nascono talmente predisposti a quello, che più facilmente « degli altri l'acquistano », e la paragonò ad una malattia squisitamente ereditaria e familiare, la gotta. Dimostrò che i due sessi a tutte le età ne patiscono e non i soli agricoltori, ma che pellagrosi possono trovarsi tra gli abitanti della città. E affermò che la cattiva alimentazione è fra tutte le cause la principale, se non la sola; mentre le febbri pertinaci, la scrofola, la rachitide, la clorosi, la gravidanza e l'allattamento sono soltanto condizioni predisponenti e determinanti; che le teorie umorali non dànno ragione di un male le cui lesioni principali e più costanti, stando alle necroscopie, sono nei visceri del basso ventre; infine affermava che i miglioramenti non eran dovuti ai farmaci allora usati, ma che l'astinenza dalle fatiche, il buon vitto, il riparo dal sole, bastano a dar ragione di essi; e che più che al riposo il merito spettava al buon vitto.

In queste affermazioni è contenuto di già in modo evidentissimo il concetto che la pellagra non è una malattia infettiva, ma dovuta ad alterazione del ricambio materiale in relazione ad alimentazione incongrua ed insufficiente, che è una di quelle malattie che ora vengono dette di *carenza.*

Tale ipotesi dello Strambio si va precisando nel Marzari. Egli osserva che essendo la malattia propria dei contadini, deve dipendere dal mestiere o dal vitto. « Ma questo è formato di granturco d'inverno, *disgiunto da sostanze ani- « mali,* ora sotto forma di polenta, come nelle provincie venete, ora di pane, « come in quelle dell'antica Lombardia; dunque da questa farina, o sola, o « con insipide erbe congiunta; o mista a somiglianti farine; o sempre o quasi « sempre mangiata nell'ozio invernale, e disgiunte sempre da sostanze animali, « la pellagra, senza alcun dubbio, fra noi nasce, si sostiene e rinforza » (4).

Inoltre il Marzari crede che la differenza fra le farine del frumento e quella del mais consista in questo: « che la prima sola contiene una sostanza « di natura animale; conosciuta sotto il nome di glutine, di cui ne è sensibil-

« mente priva l'altra non meno che tutte le farine subalterne, e incapaci di « una panaria fermentazione ».

Perciò il Mais *priva il sangue di quelle sostanze che hanno indole e natura animale;* e per usare il linguaggio di moda, come si esprime il Marzari, *lo innonda di carbonio e lo defrauda dell'azoto,* e ciò sempre per la mancanza di quel glutine che, scoperto allora dal Beccari nel frumento, si credeva formasse la fibrina e la carne degli animali e dell'uomo. Inoltre il Marzari riteneva che ogni cibo privo di glutine, usato senza sostanze animali o vegetali che lo contenessero, non meno del mais potesse produrre la pellagra.

Egli notò pure che le fatiche favoriscono il male aumentando i bisogni dell'organismo e così aprì la via alla teoria dell'insufficienza alimentare azotata del Mais del Lussana Senior, sotto il duplice punto di vista di eccesso di consumo e di difetto di riparazione (5).

Il Lussana fece le sue prime armi pellagrologiche sotto il fascino, da lui lungamente subìto, delle teorie di Liebig sull'alimentazione, svolte dal celebre chimico nelle sue nuove lettere sulla chimica in rapporto all'agricoltura ed alla fisiologia, ed invocandone il riverbero sulla eziologia della pellagra, così scriveva: « La dura necessità costringerà un popolo ad un cibo tale, che « abbondi nei principî non azotati e che eminentemente sia sprovvisto di so- « stanze proteiche, in quelle economie animali avrassi il materiale ad esube- « ranza per il mantenimento della respirazione e per lo svolgimento del calo- « rico animale, ma difetteranno i principi organici riproduttori del sistema « nervoso e muscolare: la impropria ed imperfetta riparazione nutritiva di « tali organi li renderà impotenti alla loro attività funzionale ». Tale è precisamente il caso dei pellagrosi e tale giudica il grano turco, nel quale vede il più scarso di ingredienti plastici tra quanti cibi l'umana famiglia apprestossi.

La dottrina eziologica abbozzata in quelle poche righe, fu svolta dal Lussana, e difesa in una serie di scritti veramente insigni con abbondanza di argomenti e potenza dialettica degna di sì eminente fisiologo.

Il Lussana crede poi che il verderame dato dall'ammuffire del grano e che è ritenuto dal Ballardini causa, se non esclusiva, precipua della pellagra, sia dannoso in quanto distrugge specialmente le sostanze proteiche del grano e il corpo embrionale di esso; ma quanto alla vera causa del male, egli la riconosce nell'insufficenza plastica nutritiva per difetto di principi plastici proteici del vitto ordinario delle genti di campagna, le quali si nutrono abitualmente ed anche esclusivamente di mais, su cui ricade la colpa della pellagra. Questo concetto lo rende insieme il continuatore di Marzari e di Strambio. Dal concetto sostenuto dal Ballardini che la pellagra fosse principalmente dovuta al fungo parassita detto volgarmente verderame il quale specialmente si sviluppa nel grano turco guasto, deriva la teoria del Lombroso (6) il quale ammette come causa della pellagra la presenza di sostanze tossiche che si formano nella putrefazione del mais.

Ma il merito principale del Lombroso è di avere con la sua opera fer-

vida e tenace spinta l'opinione pubblica e le autorità civili ad occuparsi del problema e a provocare quei provvedimenti legistalivi igienico-sociali che hanno potentemente contribuito a far diminuire la pellagra.

Nel 1890 l'Albertoni nel discorso inaugurale « La fisiologia e la questione sociale » trattando dell'alimentazione delle varie classi sociali notava come, pure essendovi una grande elasticità di bilancio nell'uomo capace di adattarsi a diete ricche come a diete povere, tuttavia vi sono limiti variabili da individuo a individuo, al di là dei quali tanto l'eccesso come il difetto diventano causa di malattie. Constatava inoltre che l'alimentazione delle classi agricole italiane era insufficiente per scarsità di sostanze albuminoidi, e in special modo di albumina di origine animale, delle quali notava la grande importanza fisiologica. « Una parte ben notevole della popolazione italiana soffre per insufficienza di buoni alimenti (7). A smentire la conclusione di insufficiente alimentazione dei nostri contadini sorge, è vero, facile e naturale l'obbiezione che pure essi lavorano molto e sviluppano più forza che altre persone. Il fatto si spiega benissimo considerando che i contadini e gli operai difettano solamente di sostanze albuminoidi, mentre consumano un eccesso di fecolacei, di cellulosa tenera e talvolta di grasso ».

Il lavoro muscolare, come nelle nostre macchine a vapore, così nella macchina umana richiede quasi solamente del carbone che si brucia. Ecco perchè il nostro contadino si deve effettivamente paragonare ad una macchina. La prevalenza dell'azione muscolare, determinata dalla natura dell'esercizio e dall'alimento rende in lui quasi nulla l'attività nervosa. Non è solo la quantità insufficiente di albuminoidi, ma la natura dei medesimi che influisce sull'energia individuale. La classe povera trae quasi tutti i suoi alimenti (albuminoidi) dal regno vegetale, la carne è riserbata quasi solo alla classe agiata. Gli alimenti di origine animale nell'ultimo mezzo secolo hanno subito un aumento del 140 % e quelle d'origine vegetale del 30 %. Fin d'allora l'Albertoni si proponeva il duplice scopo di studiare l'alimentazione nelle classi italiane per determinare la deficienza sia qualitativa che quantitativa, come pure di perseguire, dietro le orme del Lussana, quali fossero le deficienze alimentari del mais che forma in molte zone l'alimento quasi esclusivo delle classi rurali italiane e che in qualche plaga predomina ancora fortemente sugli altri cibi.

Due anni dopo, insieme al Novi (8) dava pratica applicazione delle idee esposte nel discorso sopra citato, raccogliendo il bilancio alimentare del contadino emiliano nelle sue condizioni naturali, riconoscendo come i problemi che concernono l'alimentazione dell'uomo siano legati alle condizioni dell'individuo e dell'ambiente, prescindendo dalle quali non si può pervenire che a risultati erronei. Essi constatarono che il contadino emiliano durante l'anno si ciba di polenta, minestra di pasta, aringa e pancetta di maiale e introduce una dieta in gr. di

Sostanze azotate	Grasso	Idr. di carb.	Sali	Calorie
84,5	69,3	581,7	24,9	3302,2

di cui ne perde con le feci per cento il

24,0	16,9	7,0	26,4	10,4

D'estate, quando crescono i guadagni e il lavoro, si procura un cibo più abbondante e sano composto di frumento, minestra di pasta, di fagiuoli, tonno e formaggio, introducendo una dieta di:

146,8	63,26	624,9	31,6	3751,5

di cui perde con le feci per cento il

8,3	15,5	2,6	20,5	6,0

Come si vede, enorme è la differenza dell'assimilabilità delle due diete, specialmente per le sostanze azotate. Come notano gli AA., il fatto che il contadino esce dalla stagione invernale così indebolito per il deficit nel suo bilancio degli albuminoidi, getta anche qualche luce sull'infierire della pellagra in primavera, cioè quando il contadino stremato nella nutrizione, ritorna a faticosi lavori. L'organismo è sempre in istato di fallimento e sta in piedi per l'introduzione abbondante di idrocarbonati ed il risparmio di albuminoidi che può aver fatto nell'estate. Ma se per un momento le forze digestive ed assimilative vengono a far difetto, si capisce che il disastro è pronto.

Differente era l'alimentazione delle classi borghesi studiata da Albertoni e Novi (9) sul bilanico nutritivo di una famiglia borghese dove la razione giornaliera per quantità e qualità di princìpi alimentari si presenta nei limiti indicati dal Voit e dagli altri, come la più confacente all'organismo; qui la perdita di princìpi nutritivi per le feci è assai lieve. Con questi lavori fu introdotto un nuovo metodo per lo studio delle alimentazioni delle classi sociali, più adeguato a risolvere i problemi della dieta più confacente per gli organismi nelle varie condizioni di vita, e per ricercare le cause delle malattie da diete incongrue e insufficienti. Infatti con le ricerche di laboratorio sopra gli animali si possono fissare le leggi fondamentali che regolano il valore ed il destino di ogni principio alimentare ed il potere energetico degli alimenti; però quando si voglia fissare la quantità e la qualità della dieta più favorevoli al pieno sviluppo delle energie ed il posto che hanno le albumine e gli altri princìpi alimentari nella dieta, bisogna ricorrere all'esperimento sull'uomo nelle sue condizioni abituali di ambiente e lavoro.

Un saggio completo su questo nuovo indirizzo per studiare tali nutrizioni fu dato col lavoro: « Sul bilancio nutritivo del contadino abruzzese » (10), nel quale furono sottoposti a ricerche alcune famiglie di abitanti in una regione in cui la pellagra è rarissima pur cibandosi questi prevalentemente di farina di mais; in questa regione la farina di mais non viene preparata come polenta, ma sotto forma di schiacciata cotta sotto una lastra di ferro coperta di brage; tal farina così preparata è ingerita insieme con abbondante verdura.

Riuniamo i risultati in una tabella in cui si mostrano i bilanci alimentari

di tre famiglie, complessivamente tredici persone, determinati in un periodo dai 4 a 7 giorni.

Peso corporeo: Uomo Kg. 57,3; Donna Kg. 50,8.

Entrata giornaliera in grammi.

	Quantità	Sost. secca	Sost. azot.	Azoto	Grassi	Generi	Idr. di carb.	Alcool	Calorie Kg.
Uomo	1894,75	604,30	72,84	11,65	53,27	28,10	450,09	15,28	2746,38
Donna	1542,40	477,26	59,04	9,45	45,99	23,83	348,40	15,15	2204,26
				Perdita colle feci.					
Uomo	311,86	56,66	19,61	3,14	8,07	8,77	20,21		238,31
Donna	264,48	48,50	16,35	2,62	6,31	7,62	18,22		200,42
				% delle perdite.					
Uomo		9,30	26,92		15,15	31,21	4,49		8,68
Donna		10,16	27,69		13,75	31,98	5,25		9,09

Azoto urinario: Uomo 8,08; Donna 6,73.

Le perdite percentuali dei singoli individui furono con le feci %: 15,15, 15,26, 21,38, 21,74, 24,05, 24,34, 27,35, 28,55, 28,85, 31,33, 35,75, 37,85, 39,28.

Nella dieta alimentare maïdica è tipica la scarsa sua digeribilità in rapporto a tutti i princìpi alimentari; la sua poca sapidità fa sì che gli individui, specialmetne d'inverno, riducano volontariamente la loro alimentazione a quel minimo necessario a mantenere la vita.

Profondamente diverso è il comportamento dell'organismo di fronte alla dieta vegetale e alla dieta carnea, chè, se dai cibi ci derivano le energie necessarie alla esplicazione di tutte le nostre funzioni, è dalla natura di essi che tali funzioni vengono in massimo grado influenzate: prova di ciò è la diversità profonda che esiste nei caratteri somatici, nelle abitudini, negli istinti fra i carnivori e gli erbivori. Così è ampiamente giustificato l'affaticarsi delle menti per la risoluzione di tale problema, che esce dai limiti della fisiologia per invadere il campo morale, sociale, economico (11).

Perciò si pensò di introdurre nella dieta puramente vegetariana dei contadini abruzzesi un po' di carne, creando così nella loro alimentazione un fattore del tutto nuovo; la quantità di carne somministrata fu pari a quella che ordinariamente veniva ingerita dagli individui delle classi medie a dieta mista; il metodo usato e i risultati ottenuti furono quanto mai istruttivi, in quanto si veniva a ripetere sperimentalmente ciò che naturalmente è avvenuto in molte specie animali, che in una data epoca della loro vita furono costrette a mutare la base della loro alimentazione; ciò che fu causa precipua delle loro successive modificazioni e dei mutati destini della loro specie.

La famiglia su cui furono condotte le esperienze era composta di 5 individui adulti e sani: dopo aver raccolto un primo bilancio per tre giorni, furono dati ad essi 100 gr. di carne al giorno e poi venne determinato un altro bilancio: in seguito la carne fu elevata a 200 gr. Ecco le quantità introdotte in media giornalmente:

Dieta puramente vegetale.

	Quantità gr.	Azoto gr.	Albumina gr	6,25	Ceneri gr.	Calorie	Calorie p. Kg.
Uomini	2324,68	12,107	75,67		29,576	2400,33	41,99
Donne	1703,16	8,920	55,75		21,418	1721,59	35,10

Dieta vegetale con gr. 100 di carne.

	Quantità gr.	Azoto gr.	Alb. tot. gr.	Alb. carnea gr.	Ceneri gr.	Calorie	Calorie p. Kg.
Uomini	1965,89	15,79	98,69	21,23	29,932	2201,64	37,74

Dieta vegetale con gr. 200 di carne.

	Quantità gr.	Azoto gr.	Alb. tot. gr.	Alb. carnea gr.	Ceneri gr.	Calorie	Calorie p. Kg.
Uomini	1686,00	17,781	111,13	40,79	26,933	2436,42	41,34
Donne	1096,33	14,820	92,63	43,29	18,53	1709,66	34,54

Ed ecco le perdite giornaliere con le feci in gr.:

Prove	Quantità gr.	Azoto gr.	Albumina gr.	Ceneri gr.
Uomini 1ª prova	319,34	3,207	20,04	10,042
» 2ª »	271,55	2,938	18,36	9,014
» 3ª »	177,55	2,162	13,51	7,428
Donne 1ª »	260,00	2,706	16,91	7,454
» 3ª »	97,00	1,573	9,83	4,774

La massa delle feci si riduce: i sali perduti con esse diminuiscono; le perdite dell'azoto vanno riducendosi progressivamente, sebbene l'introduzione di esso inversamente cresca.

Questa minore perdita non è dovuta al solo fatto che l'albumina animale introdotta con la carne è più facilmente intaccata da succhi digestivi, quasi completamente assimilabile. Basta gettare uno sguardo sulle medie degli alimenti introdotti per vedere che i contadini consumarono nelle tre serie quasi la stessa quantità di albumina vegetale a cui aggiunsero nella seconda e terza serie quella della carne. Infatti essi con la carne mangiarono il pane di mais, rinunciando in parte alle voluminose minestre, e, nell'ultima prova, anche alle verdure e ai sali contenuti in esse. Ciò nonostante l'azoto perduto con le feci si ridusse dalla 1ª alla 3ª prova per gli uomini da gr. 3,207 a 2,162, per le donne da 2,706 a 1,573, ovverossia anche l'albumina vegetale fu meglio digerita e assimilata dagli intestini, rinforzati nelle loro funzioni dalla dieta carnea.

Infatti le perdite considerevoli che si hanno con la dieta vegetale, sono dovute non tanto alla cellulosa che, avvolgendo l'albumina, la sottrae all'azione digestiva dei succhi intestinali, quanto al logorìo continuo a cui è sottoposto l'intestino.

Sebbene l'aumentata peristalsi prodotta dalle abbondanti scorie faccia sì che l'intestino si svuoti parecchie volte al giorno, travolgendo nelle feci alimenti indecomposti e l'azoto secreto coi succhi digestivi, tuttavia l'intestino di questi contadini permane sempre pieno di prodotti in elaborazione, al con-

trario di quello che avviene nei carnivori, in cui la mattina esso è quasi vuoto. Noi abbiamo osservato che i residui dei fagiuoli e delle verdure pur potendo comparire nelle feci anche 6 ore dopo l'ingestione, continuano ad essere espulsi per due o tre giorni, mantenendo così l'apparato digerente in continuo lavoro.

La carne invece col suo aroma e colle sostanze estrattive, agisce stimolando la secrezione gastrica, e con questa tutte le altre, per la mirabile connessione funzionale che le unisce, come hanno dimostrato le geniali esperienze del Pawlow. Diminuendo la quantità di albumina perduta con le feci, e crescendo invece quella introdotta, le percentuali delle perdite diminuiscono in modo veramente meraviglioso.

Ecco le medie percentuali delle perdite giornaliere con le feci:

	Prove		Azoto	Ceneri
Con dieta vegetale	Uomini	I prova	26,49 %	33,95 %
Con dieta vegetale e 100 gr. di carne	»	II »	18,61 %	30,11 %
Con dieta vegetale e 200 gr. di carne	»	III »	12,16 %	27,58 %
Con dieta vegetale	Donne	I »	30,34 %	34,80 %
Con dieta vegetale e 200 gr. di carne	»	III »	10,61 %	25,76 %

Da questa tabella appare anche più chiaro come si sia avuto un insignificantissimo miglioramento dei processi assimilativi da parte dell'intestino: le perdite da notevolissime si ridussero alle percentuali che si riscontrano nelle diete usuali delle classi abbienti; e ciò perchè non solo la nuova albumina animale fu assimilata perfettamente, ma anche la restante vegetale (come abbiamo detto) fu usufruita in maniera più perfetta.

Essendo le albumine vegetali differenti da quelle animali, per qualità e quantità dei loro gruppi costitutivi, è necessario che esse vengano decomposte per subire una integrazione che le renda simili a quelle che costituiscono le cellule animali.

Per ciò le albumine animali meglio si prestano a nutrire che le vegetali.

Non vi ha funzione che non sia legata all'albumina vivente protoplasmatica, e che non avvenga mediante una più o meno profonda o completa distruzione di essa; nè si può parlare di perfetta assimilazione, senza intendere che l'albumina dei cibi venga a sostituire quella distrutta, la qual cosa riuscirà più facile alle albumine animali che alle vegetali. Beccari nella metà del secolo XVIII aveva detto che il corpo è composto delle medesime sostanze che assume col cibo: anche a prescindere da questa concordanza chimica, noi crediamo che l'albumina carnea possegga una specifica virtù atta a favorire i processi intestinali, sia stimolando le secrezioni, sia agendo di presenza nell'integrazione. Di qui la migliorata assimilazione da parte delle pareti intestinali come appare dalla tabella seguente:

Prove		Azoto gr.	Albumina × 6,25 gr.	Albumina per Kilogr. gr.	Ceneri gr.
Uomini	I prova	8,90	55,63	0,97	19,534
»	II »	12,852	88,33	1,38	20,918
»	III »	15,619	97,62	1,66	19,505
Donne	I »	6,214	38,84	0,79	13,964
»	III »	13,247	82,79	1,67	13,756

La migliorata assimilazione rende anche maggiore la quantità di albumina usufruita dall'organismo. Come si vede, è quasi raddoppiata l'energia che sotto forma di albumina viene consumata dall'organismo, e sono raggiunte quelle cifre che Voit ha stabilite come necessarie al medio lavoratore.

Noi crediamo che sia stata data dagli scienziati, se si eccettuano Pflüger e Kroneker, troppo poca importanza a questo fattore. Per noi le energie che si possono trarre dagli alimenti, benchè siano fisicamente equivalenti, non lo sono nei loro effetti fisiologici ultimi.

Inoltre notevole è il fatto che bastavano 100 grammi di carne per produrre una modificazione così profonda nel regime digestivo di questi contadini. Si ebbe anche un aumento della forza e un miglioramento nello stato di salute di tutto l'organismo, come risulta dalla tabella seguente:

	Peso in Kg.	Forza al dinamometro mano d.	mano s.	Sangue Emoglob.	Glob. rossi
Uomo 1ª prova	57,167	33,67	30,33	74,00	4.502.600
» 2ª »	58,333	39,33	33,67	81,87	4.890.566
» 3ª »	58,933	40,00	37,00	89,00	5.043.540
Donna 1ª »	49,050	21,00	17,00	71,00	4.759.350
» 3ª »	49,490	26,00	23,00	87,33	4.739.060

Importante è l'aumento dell'emoglobina del sangue e dei globuli rossi causato dall'ingestione giornaliera di poca albumina animale. Il migliorare rapido delle condizioni del sangue per la dieta carnea indica che la precedente dieta maïdica lo aveva impoverito delle sue albumine, o sovraccaricato di acqua.

A comprovare questi risultati l'Albertoni ripetè l'esperimento somministrando sia della carne, sia delle uova, e queste in numero di tre o quattro al giorno. I risultati furono del tutto conformi a quelli ottenuti nel precedente esperimento (12).

Anche il ricambio del fosforo si modifica grandemente introducendo nell'alimentazione vegetariana maidica la carne e le uova. Infatti il fosforo assimilato si raddoppia e si quadruplica e l'organismo, invece di perdere il fosforo, avidamente ne trattiene in quantità tale da superare la quantità introdotta con l'alimento animale aggiunto a quello vegetale, come appare dalla seguente tabella che contiene le medie del bilancio giornaliero del P_2O_5 in grammi.

Esperimento colla carne.

Prova	P_2O_5 introdotto Totale	R. %	P_2O_5 delle feci Totale	R. %	P_2O_5 assimilato Totale	R. %	P_2O_5 urinar. Totale	R. %	Differenze
I	3,930	100	2,766	100	1,164	100	0,877	100	+ 0,287
II	4,645	118	2,693	97	1,952	168	1,080	123	+ 0,872
III	4,780	122	2,368	86	2,412	207	1,052	120	+ 1,360

Esperimento colle uova.

Prova	Totale	R. %	Totale	R. %	Totale	R. %	Totale	R. %	Differenze
I	3,513	100	3,125	100	0,388	100	0,597	100	— 0,209
II	4,201	120	3,216	102	0,985	254	1,173	196	— 0,188
III	4,153	118	2,336	75	1,817	468	1,327	222	+ 0,490

Dal complesso di queste ricerche fatte sopra individui che si nutrivano secondo una dieta a base esclusivamente vegetale e prevalentemente maidica, si potè constatare essenzialmente come essa sia inadatta a una razionale alimentazione dell'uomo, perchè essendo il cibo poco sapido, voluminoso, ricco di cellulosa, irrita l'intestino e provoca una rapida peristalsi che impedisce l'assorbimento dei princìpi alimentari e specie dei sali.

Con l'introduzione delle albumine nella dieta vegetariana si è ottenuto un notevolissimo miglioramento delle condizioni dell'organismo che si manifesta in una migliorata assimilazione da parte dell'intestino come si può osservare dalle tabelle surriportate. Ma quello che più risulta evidente da tutte le esperienze è che mediante l'alimentazione con albumine animali, l'organismo acquista la facoltà di aumentare le sostanze proteiche del proprio corpo, come appare evidente dai bilanci dell'azoto e del fosforo, dai quali risulta che l'organismo ha non solo trattenuto tutto l'azoto e il fosforo introdotto con i cibi di origine animale, ma ha potuto assimilare anche le albumine vegetali trattenendo parte dell'azoto e fosforo di queste. È questa una proprietà che può dirsi quasi specifica delle proteine animali, e che dipende in parte, come abbiamo detto, dalla composizione di esse più affine a quelle dell'organismo vivente, in parte dalla presenza di gruppi aminoacidi che difettano o mancano completamente nelle proteine vegetali, alcuni dei quali probabilmente non sono stati ancora isolati e determinati nella loro composizione chimica e nella loro importanza biologica; in parte ancora dalla presenza di sostanze accessorie di natura ancora ignota le quali agiscono favorendo le funzioni sia della vita vegetativa che di relazione. Infatti se noi sostituiamo completamente la polenta con pane possiamo ottenere un miglioramento nelle condizioni intestinali, in causa del minor volume e della più facile digeribilità del cibo formato di farina di frumento.

Ciò nonostante l'organismo, pur introducendo maggiore quantità di azoto, non riesce ad usufruirlo, ma lo elimina con le urine e con le feci per le scarse proprietà plastiche dell'albumina vegetale.

Queste virtù plastiche proprie delle proteine animali si estrinsecano nell'aumento della forza e specialmente nel notevolissimo aumento dell'emoglobina del sangue, la quale raggiunse in un mese circa il tasso normale.

Ecco i dati della forza al dinamometro eseguendo dieci prove successivamente (medie).

Esperimento colla carne.

Prova	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	Med.	R. %
I	37,5	35,0	34,0	33,5	32,0	32,0	31,5	31,5	31,0	31,0	32,9	100
II	39,5	38,5	36,0	35,5	35,5	33,5	32,5	33,0	32,5	32,5	34,9	106
III	39,0	37,5	36,0	34,5	38,5	38,5	36,0	35,5	39,0	36,5	36,9	112

Esperimento colle uova.

Prova	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	Med.	R. %
I	36,5	34,0	32,5	34,0	33,0	32,5	32,0	32,5	30,0	30,0	32,7	100
II	37,0	37,0	35,5	35,0	34,0	33,5	33,5	33,5	35,5	33,0	34,75	106
III	41,5	37,5	36,5	35,5	35,5	35,5	36,0	36,0	36,0	36,5	36,65	112

Che le albumine posseggano proprietà nervine non è più materia di dubbio. Ricerche nel laboratorio di Kronecker hanno dimostrato che le albumine del sangue hanno proprietà di vivificare non solo gli apparati della vita vegetativa, come il cuore, ma anche l'attività degli apparati neuromotori e dei riflessi spinali.

Allo studio delle proprietà nervine delle albumine animali facciamo seguire l'esame delle proprietà ricostituenti, ambedue legate ad una più vivace attività nutritiva ed assimilativa degli elementi vitali dell'organismo.

EMOGLOBINA

	Esperimento colla carne				*Esperimento colle uova*		
Individui	1° Bilancio	2° Bilancio	3° Bilancio	Individui	1° Bilancio	2° Bilancio	3° Bilancio
Pasquale	55	77	100	Domenico	75	89	96
Pietro	75,5	88	95	Teresa	75	95	93

MEDIE DELL'EMOGLOBINA

Esperimento colla carne			*Esperimento colle uova*		
Bilancio	Emoglobina	R. %	Bilancio	Emoglobina	R. %
1° bilancio	65	100	1° bilancio	75	100
2° »	82,5	126,9	2° »	87	116
3° »	97,5	148,4	3° »	94,5	126

Non possiamo che ripetere quanto è stato detto da Pflüger: « un'aggiunta di albumina alla razione sufficiente all'esistenza, produce un aumento del ricambio e dell'attività vitale dell'individuo ».

Stabilite così le deficienze della dieta vegetariana a base maidica siamo passati a studiare il ricambio del pellagroso.

L'esperimento, fu diviso in due periodi: nel primo fu dato un cibo puramente vegetale, nel secondo una dieta mista di carne e pane. La dieta vegetale, per un periodo di quattro giorni, fu ridotta quasi alla sola polenta, contenendo la poca verdura e il condimento unitovi una quantità veramente minima di azoto. Per cui i nostri esperimenti, fatti sull'uomo, si possono in tutto paragonare a quelli fatti sugli animali nutriti puramente con le albumine del mais, descritti dai migliori esperimentatori. Data la grande importanza che, in seguito ai lavori di Osborne e Mendel, Hopkins e Nevile, Mc. Collum e Funk, viene attribuita alle varie albumine in rapporto alla loro facoltà di mantenere puramente il bilancio azotato in equilibrio, o di favorire anche la crescita degli individui, abbiamo voluto eseguire le nostre esperienze anche su ragazzi che si trovavano nel periodo migliore della crescita. I nostri soggetti d'esperimento, contadini del Friuli, pur soffrendo cronicamente di pellagra, non presentavano al momento dell'esperimento fenomeni diarroici.

Uno di essi, Pietro, era adulto dell'età di 46 anni, gli altri due ragazzi, erano fratelli: Antonio, dell'età di 14 anni, Americo dell'età di 13. Tutti e tre presentavano dermatite pellagrosa solo agli arti superiori, nell'adulto allo

stato iperemico, nei ragazzi in quello desquamativo pigmentario. I ragazzi soffrivano di pellagra da circa 7 anni, e la forma si limitava all'eritema alle mani e talvolta a catarro intestinale; due fratelil più giovani, soffrivano pure di pellagra, e la madre, dell'età di 44 anni, aveva a suo ricordo sempre sofferto di pellagra ad ogni primavera con le stesse manifestazioni che si riscontravano nei figli. Il nonno materno è gravemente pellagroso con eritemi, diarrea e fenomeni cerebrali; la nonna materna e il padre ne andarono sempre immuni.

Pietro ebbe a soffrire di catarri intestinali e anche di eritema: nulla si potè sapere a carico della sua famiglia.

Accuratamente sorvegliati attendevano a leggeri lavori nell'orto.

L'esperimento durò 18 giorni. Fu diviso in due periodi eguali: nel 1°, dal 10 al 18 aprile, gl'individui si cibarono di polenta di granoturco, nel 2°, dal 19 al 27, con dieta mista di pane e carne. Il primo periodo a sua volta può essere diviso in altri due: nel primo, dal 10 al 13 aprile, oltre la polenta mangiarono, come minestra, una scarsa quantità di fagiuoli (gr. 66,6-50, 33,3-25 *pro die*) per abituare i loro organismi al passaggio da una dieta abbondante in albumine vegetali alla dieta puramente maidica. Nel secondo, dal 14 al 18 aprile, durato quindi 5 giorni, mangiarono quasi esclusivamente polenta, preparata tre volte al giorno: infatti ad essa aggiunsero, e in scarsa quantità, il solo condimento preparato con burro, olio, lardo, salsa di pomodoro e col brodo di pochi pezzetti di carne, poverissimo in materie azotate, tanto che con esso non introdussero *pro die* che 10-20 centgr. di azoto al giorno. Tutto il restante azoto proveniva dalla polenta, e dall'insalata mangiata con olio e aceto che conteneva meno di un mezzo grammo di azoto. Solamente mediante questo condimento essi poterono ingerire una quantità notevole di polenta, che non fu però mai superiore a 2 Kg. al giorno. Infatti il Malfatti non potè, per quanti sforzi facesse, introdurre che una quantità minore di polenta mangiandola in piccole quantità durante tutto il giorno, e il suo esperimento durò 2 giorni soli: inoltre bisogna notare che il peso dei nostri ragazzi era meno della metà del peso corporeo del Malfatti.

Nel secondo periodo di dieta carnea si diedero dal 19 al 22 aprile circa 100 gr. (108,3) di carne al giorno per individuo, nel secondo dal 23 al 27 gr. 200 di carne. Alla carne si aggiunse pane, risotto, pasta e formaggio e olio e burro in abbondanza per somministrare un conveniente numero di calorie. Durante tutto l'esperimento Pietro ebbe un litro di vino al giorno, i ragazzi mezzo litro. L'esperimento può quindi dividersi in quattro periodi:

1°	giorni 4:	Polenta e fagiuoli		(10-13 aprile)
2°	» 5:	»	»	(14-18 »)
3°	» 4:	Carne gr.	100	(19-22 »)
4°	» 5:	»	» 200	(23-27 »)

La quantità massima di polenta introdotta al giorno fu di gr. 2000 contenente circa 700 gr. di farina di mais: questa quantità non è notevole per l'uomo, ma è più che abbondante per i due ragazzi che pesavano 32-35 Kg., ovvero

la metà di quanto pesano in media gli adulti. A questa quantità di polenta gli individui aggiunsero una notevole quantità di grassi contenuti nel condimento e nell'olio che mangiavano con le verdure, oltre il vino. Le derrate alimentari di cui furono composti i cibi furono di prima qualità e i cibi preparati con la massima cura: il condimento con cui fu mangiata la polenta era ricco in grassi, e in aromi, sì da renderla gradevole al palato.

Passiamo ora all'esame del bilancio azotato.

L'azoto perduto colle feci si ridusse colla dieta carnea in modo assoluto e in rapporto all'azoto introdotto. Diminuì anche il volume delle feci, in ispecial modo per due dei soggetti, fino a giungere al di sotto della metà. Antonio aveva già nella alimentazione maidica una composizione e una quantità di feci più vicina al normale che gli altri, perciò i miglioramenti in lui furono minori; negli altri invece il volume si ridusse a meno della metà come avvenne delle perdite percentuali di azoto. Questi miglioramenti sarebbero stati anche più notevoli se l'alimentazione carnea fosse stata continuata più a lungo come si fece negli esperimenti surriferiti dove le perdite di azoto per le feci si ridussero a circa 1 gr., ovverosia a quella quantità che si riscontra normalmente negli individui sani a dieta carnea mista. È necessario infatti un certo tempo affinchè l'intestino, tanto più trattandosi di soggetti pellagrosi, possa rinvigorirsi e rinforzare i suoi poteri secretori e digerenti, come pure è necessario un certo tempo perchè l'intestino adatti le sue secrezioni ad un nuovo regime alimentare.

RICAMBIO DELL'AZOTO IN GRAMMI

	Azoto introdotto	Azoto perduto colle feci	Azoto assimilato	Azoto urinario	Differenza
Pietro					
1° Polenta e fagioli	10,801	3.53	7,271	8,072	— 0,802
2° Polenta sola	10,210	3.53	6,680	7,052	— 0,352
3° 100 gr. di carne	13,291	2.89	10,401	7,552	+ 2,849
4° 200 gr. di carne	15,824	3.21	12.614	9,490	+ 3,124
Antonio					
1° Polenta e fagioli	10,090	3.30	6,790	5,250	+ 1,540
2° Polenta sola	8,869	3.30	5,569	4,818	+ 0,751
3° 100 gr. di carne	12,162	1.97	10,192	6,615	+ 3,577
4° 200 gr. di carne	15,824	2.51	13,314	10,905	+ 2,409
Americo					
1° Polenta e fagioli	10,644	3.42	7,224	6,457	+ 0,767
2° Polenta sola	9,998	3.42	6,578	5,529	+ 1,049
3° 100 gr. di carne	12,912	2.13	10,772	7,232	+ 3,340
4° 200 gr. di carne	15,824	2.22	13,604	10,710	+ 2,894

PESO CORPOREO.

	Pietro	Antonio	Americo
Dieta maidica	— 0.5	— 0.8	+ 0.2
Dieta carnea	+ 0.9	+ 1.7	+ 1.1

I dati sul peso corporeo corrispondono esattamente con quelli del ricambio azotato. In Pietro, adulto, il peso corporeo alla fine dell'esperienza è pressochè lo stesso che al principio. Tuttavia al passaggio della dieta maidica alla dieta carnea diminuì di peso improvvisamente di circa 1/2 chilo, diminuzione dovuta in parte al fatto che colla dieta maidica l'intestino è sempre pieno di alimenti e di feci, mentre nei carnivori alla mattina a digiuno si trova generalmente vuoto, si può ritenere che durante il primo periodo col mais perdette di peso, mentre guadagnò nel secondo periodo colla dieta carnea. Nei ragazzi non vi fu aumento sensibile di peso colla dieta maidica: al contrario, colla dieta carnea vi fu un progressivo e costante aumento del peso. La improvvisa diminuzione di peso osservata in tutti e tre gli individui quando passarono dalla dieta maidica alla dieta carnea, si può attribuire anche alla diminuzione d'acqua da parte dei liquidi circolanti e dei tessuti corporei, come pure il passaggio e il rapido aumento di peso che si osserva nei ragazzi al cominciar dell'esperimento devesi attribuire alla medesima causa per la maggiore quantità di polenta che essi introdussero più dell'usato. Infatti nei primi giorni dell'esperimento eliminarono una quantità di urina minore che nei giorni successivi, indizio a nostro credere che parte dell'acqua ingerita colla polenta veniva ritenuta dal loro corpo.

Riassumendo, colla dieta vegetale maidica si ebbe nell'adulto una perdita di azoto da parte dell'organismo, mentre colla dieta carnea si ebbe un forte guadagno. Nei ragazzi si ebbe colla dieta carnea un guadagno di azoto molto maggiore che con la dieta maidica e accompagnato da un corrispondente aumento del peso corporeo. Al guadagno di azoto ottenuto col mais, al quale non corrisponde l'aumento del peso del corpo, si deve dare un valore relativo dopo che le esperienze del Abderhalden e del Gräfe hanno dimostrato che la somministrazione di sali ammoniacali ed anche di urea con dieta ricca di idrati di carbonio produce nei cani notevole ritenzione di azoto ed anche transitorio equilibrio nel ricambio azotato.

In tutti i soggetti dell'esperimento si ebbe con la carne un notevole miglioramento dei processi digestivi, con maggiore assimilazione delle sostanze proteiche da parte dell'intestino; miglioramento che fu molto maggiore nei ragazzi che nell'adulto.

I risultati di queste nostre ultime ricerche confermano quelli delle precedenti i quali dimostravano la insufficienza plastica dell'alimentazione maidica in confronto all'alimentazione carnea. Questa insufficienza si manifesta in rapporto al bilancio azotato in modo non assoluto ma relativo e dipendente da un complesso di fattori in parte determinati dalle ricerche di altri e nostre, in parte ancora indeterminati, ai quali crediamo opportuno accennare brevemente.

La farina di mais specialmente preparata sotto forma di polenta forma un cibo voluminoso e privo di quei principi che stimolano l'appetito e la secrezione dei succhi digestivi. Di qui la difficoltà grande nelle persone che non sono abituate da lungo tempo a questo cibo, d'introdurne una quantità sufficiente ai bisogni del proprio organismo. Il Malfatti mangiando la polenta

in piccole porzioni durante tutta la giornata non riuscì a coprire il bisogno del suo ricambio azotato, nemmeno unendola al burro e al formaggio. Coloro che la necessità economica costringe a nutrirsi quasi esclusivamente di mais, riescono a introdurne una quantità sufficiente, specialmente in rapporto ai loro bisogni termodinamogeni, mediante un lento adattamento anatomico e funzionale di tutto il tubo gastro-enterico, adattamento che a lungo andare non è privo di gravi inconvenienti. Il loro stomaco si dilata, l'intestino si dilata e si allunga: così essi possono introdurre ed elaborare una quantità notevolissima di cibo. Ma è così poca la sapidità della dieta maidica che i contadini dell'Abruzzo, come si ebbe a riscontrare coi bilanci, volontariamente riducono, in special modo durante l'inverno, il loro cibo a quella quantità appena sufficiente a coprire i bisogni del loro ricambio giornaliero.

Ne segue quindi che, quasi automaticamente, data la grande quantità di carbonio contenuta nel mais in confronto dell'azoto, la dieta di questi contadini venga ad essere fra le più povere di azoto che si conoscano.

Essendo le proteine del mais avvolte dalla cellulosa, parte di esse sfugge alla elaborazione dei succhi digestivi, e va perduta colle feci: di qui la percentuale enorme nelle perdite di azoto che abbiamo riscontrate nelle feci con le nostre esperienze e che contribuiscono a ridurre sempre più l'azoto veramente utilizzato dall'organismo.

Il bisogno di una laboriosa digestione, la grande massa del cibo fanno sì che i poteri motorii dell'intestino dilatato a poco a poco ne soffrono, donde un rallentamento nella digestione. Abbiamo osservato nei contadini dell'Abruzzo che i residui dei loro alimenti, pur comparendo nelle feci dopo poco tempo dalla loro ingestione, continuarono per due o tre giorni ad essere espulsi, mantenendo così l'apparato digerente sempre in lavoro. Si comprende quindi facilmente come l'apparato digerente di questi individui, sottoposto quasi dalla nascita a tale eccessivo e continuo lavoro. si logori e si atrofizzi: così nei contadini sono comuni le malattie del tubo gastro-enterico, tanto le catarrali come quelle nervose, che intimamente sono connesse coi visceri, cioè le ipocondriache. A tale logorio e atrofia segue una diminuzione nella quantità e una alterazione nella natura delle secrezioni, le quali sono, come dicemmo già, poco stimolate per la insipidità del cibo.

Questo rallentamento della digestione porta che i cibi permangono più a lungo in contatto colla flora intestinale: di qui più facile la putrefazione delle proteine maidiche, che fu riscontrata infatti abbondante dallo Scheunert e dal Grimmer nei cavalli nutriti col mais e che noi per esperienza possiamo affermare per l'uomo. Con essa va distrutta parte dell'albumina e particolarmente alcuni dei nuclei costitutivi di essa fra i quali specialmente alterabile è il triptofano, che uscendo per le urine, sotto forma di solfoetere coniugato, viene così sottratto al ricambio attivo, cellulare dell'organismo.

La scarsa introduzione, le forti perdite con le feci, l'esuberanza dei processi putrefattivi sono tutti fattori che tendono a rendere scarsa l'albumina veramente utilizzata dal corpo colla dieta maidica. Ma più di tutti questi fattori, noi crediamo abbia importanza a rendere l'alimentazione maidica ina-

datta all'uomo e a molti animali, la costituzione chimica delle proteine del mais. L'analisi chimica ha dimostrato che le albumine vegetali e in special modo la zeina si differenziano moltissimo pei loro prodotti costitutivi dalle albumine animali. Il Michaud in base a ricerche speciali sul ricambio venne alla conclusione che il minimo dell'albumina è tanto più sufficiente quanto più l'albumina è della stessa natura del corpo, mentre ci allontaniamo tanto più dal minimo quanto più si dà all'albumina una differente costituzione, ciò che fu confermato dalle precedenti esperienze fatte in questo laboratorio sull'influenza delle proteine animali nei vegetariani. Seguendo lo stesso concetto il Thomas allievo di Rubner, ha determinato per qualche giorno sopra sè stesso prima la quantità di azoto perduta dal suo organismo introducendo una dieta molto ricca in grassi e carboidrati ma priva assolutamente di sostanze azotate, poi ha cercato di bilanciare questa perdita colla quantità minima di proteine fornite da vari alimenti. Ed ha trovato che mentre con la carne e con latte basta introdurre una quantità di azoto eguale a quella perduta dall'organismo a digiuno di proteine, bisogna invece introdurre una quantità molto maggiore di albumine vegetali per rimettere l'organismo in bilancio, e che di tutte le proteine vegetali le meno plastiche sono quelle del mais. Vogliamo riportare un quadro in cui l'autore riproduce il valore biologico dei vari alimenti, da cui risulta, in seguito alle sue esperienze, quante parti dell'azoto del corpo possono essere sostituite da 100 parti d'azoto fornito dai vari alimenti. Questo quadro dà comparativamente il valore plastico, istogenetico, dei singoli alimenti, il potere che essi hanno di riparare alla continua usura a cui va incontro giornalmente l'organismo per l'esplicazione delle sue funzioni vitali.

Valore biologico dei vari alimenti:

Alimento	Valore	Alimento	Valore
Carne di bue	104.74	Granchi	79.15
Latte	99.71	Patate	78.89
Nutrose	69.2	Ciliegie	78.57
Caseina (digerita)	70.14	Spinaci	63.83
Pesce	94.46	Piselli	55.73
Riso	88.32	Farina di frumento	39.56
Cavolfiori	83.88	Farina di mais	29.52

Queste ricerche del Thomas e di Michaud hanno tanta maggiore importanza in quanto fanno cadere definitivamente una delle obiezioni più ripetute contro la teoria del Lussana che considerava il Mais come alimento aplastico per deficienza di azoto, mentre alcune popolazioni si cibano quasi esclusivamente di riso e di patate, alimenti più poveri del mais di azoto, e non soffrono di pellagra. Non è la quantità assoluta di azoto che determina il potere plastico di un cibo, bensì la natura delle sue proteine e la presenza in esse di tutti quei componenti alimentari (amminoacidi) che la esperienza fisiologica ha dimostrato necessari alla vita e allo sviluppo degli organismi. Non si tratta quindi nella alimentazione maidica di una deficienza assoluta di azoto, bensì di una deficienza relativa dei composti azotati che entrano nella costituzione delle albumine animali.

Infatti le numerosissime e capitali ricerche dell'Abderhalden e dei suoi allievi hanno fatto degli amminoacidi, cioè dei componenti cristallini che variamente riuniti formano tutte le proteine finora conosciute, il fondamento e il centro di ogni ricerca sopra il ricambio e sopra il valore nutritivo delle sostanze proteiche: quindi dallo studio del comportamento e del ricambio parziale di ognuno di essi, deve partire d'ora innanzi lo studio sopra l'importanza biologica di ogni singola proteina.

L'organismo animale utilizza per ricostruire le proprie albumine gli amminoacidi che provengono dalla digestione degli alimenti proteici, e questi amminoacidi per un processo sintetico-biologico, inverso a quello digestivo, vengono a formare i nuclei costitutivi delle proteine dell'organismo. Ora siccome ogni proteina, pur contenendo tutti o quasi tutti gli amminoacidi ha una speciale composizione percentuale per ogni amminoacido, ad es. l'acido glutaminico nell'ovoalbumina è contenuto per l'8-9 %, nella carne per il 10.5 %, nella gliadina per il 36-37 %, ne risulta che diversa è la quantità di albumina alimentare che occorre all'organismo per mantenere il suo bilancio azotato, a seconda che l'albumina alimentare di cui si tratta è più o meno simile per la sua percentuale composizione in amminoacidi alle proteine costituenti quel dato organismo. Infatti non è la quantità bruta di azoto albuminoideo che conta per il bilancio, ma la quantità di ciascun amminoacido. Perciò avviene che in una data alimentazione alcuni amminoacidi scarseggino, o manchino (la zeina manca del triptofano, la gliadina manca di lisina), e altri sovrabbondino per i bisogni dell'organismo: il di più di questi ultimi è allora inutile per l'istogenesi, va bruciato, trasformato, e per sopperire alla deficenza o alla mancanza degli altri bisogna aumentare e modificare la razione albuminoidea. L'importanza di questi fatti per l'igiene alimentare e l'eziologia e la cura della pellagra è evidente e capitale.

A questi concetti si conformano le ricerche del Wilcock e del Hopkins, i quali hanno nutrito i topi aggiungendo alla zeina il triptofano ossia quell'amminoacido che manca nella zeina, senza però venire a risultati veramente concludenti in quanto non poterono impedire la morte degli animali per progressiva denutrizione, e solo prolungarono la vita di essi in confronto di quelli nutriti con la sola zeina. Le cognizioni sopra il ricambio degli amminoacidi e sopra la importanza loro per la nutrizione e la funzione dei singoli tessuti e dei singoli organi, sono troppo poco avanzate per poterci permettere alcuna sicura induzione sopra l'insufficienza alimentare del mais. Certo è che alcuni amminoacidi sono necessari per la vita degli organismi superiori e fra questi v'ha il triptofano, nè possono essere prodotti dall'organismo stesso per decomposizione e sintesi degli altri principi azotati. Solo la ricerca sistematica dell'influenza dei singoli amminoacidi, delle sostanze fosforate e forse anche di altri prodotti, come i lipoidi, dei fermenti e degli ormoni che ne stimolano e dirigono il ricambio potrà condurci a risolvere il problema per cui le albumine del mais sono aplastiche e a lungo andare conducono ad alterazione e degenerazione dei sistemi più importanti per la vita degli organismi, come l'apparato digerente e il nervoso. Poichè a nostro credere il ricambio parziale dei

singoli tessuti ed organismi deve essere profondamente diverso e richiedere ai suoi bisogni l'energia specifica di determinati gruppi molecolari nutritivi differenti pei singoli organi, di fermenti, di attivatori, di catalizzatori necessari al normale svolgersi del metabolismo. L'importanza infatti che possono avere lievi modificazioni, apparentemente insignificanti, nei principi costitutivi degli alimenti per la produzione di malattie speciali viene dimostrata dall'esperienza, ora ben confermata da Hart, che l'uso continuato di latte condensato produce lo scorbuto nei lattanti. La pellagra senza mais è stata più volte osservata, ed anche di recente da Kleiminger in alienati ricoverati nel manicomio da uno, o più anni, quale conseguenza di una dieta disadatta e deficente; e Schüfner attribuisce forme lievi di beri-beri sensa riso ad una alimentazione disadatta e unilaterale.

E basandosi sopra questi concetti il Funk ha potuto, con esperimenti confermati da altri autori, dimostrare che il beri-beri è dovuto alla alimentazione esclusiva di riso decorticato e più specialmente alla deficienza in esso di un determinato gruppo molecolare azotato a cui egli ha dato il nome di Vitamina. Egli ha potuto riprodurre negli animali i sintomi più caratteristici di questa malattia, e le sue idee sono state accolte quasi da tutti.

Ciò che importa a noi è di affermare che il nucleo della teoria del Lussana seniore, sorta per l'intuito biologico e clinico di questo fisiologo, che indicava come genesi della pellagra la insufficienza alimentare del Mais nel senso che è privo di sostanze plastiche azotate, insufficienza resa più grave dall'intensa putrefazione intestinale o da congenita debolezza degli organismi non adatti alla ricostruzione dell'albumina vivente, riceve per le nuove ricerche sopra l'intima composizione chimica delle proteine, un valore del tutto nuovo e rimane a nostro parere ancora la via più sicura per condurre alla conoscenza della pellagra considerata come malattia costituzionale: non solo, ma è quella, che fra il naufragare di tante nuove dottrine etiologiche della pellagra, sì acutamente vagliate dal Pisenti, ci dà ragione del fatto riconosciuto concordemente dai più insigni pellagrologi, cioè che il buon vitto, e precisando meglio l'aggiunta di una quantità relativamente piccola di albumine animali (100 grammi), sia l'unico mezzo per guarire e far sparire la pellagra.

Anche le sostanze fosforate, come sopra è detto (13), hanno per l'alimentazione un'importanza che si può mettere a paragone con quella delle sostanze azotate. Infatti nessun elemento come il fosforo entra in tanti componenti diversi dell'organismo, e prende tanta parte nelle più diverse funzioni di esso. Strutturalmente esso è costituente importante di ogni nucleo cellulare, ed ha parte eminente specialmente nello scheletro, nel latte, negli elementi sessuali, nel tessuto glandulare e nel sistema nervoso. Esso si presenta negli alimenti e negli organismi sia sotto forma di composti inorganici come ortofosfati, sia in forma organica, nelle nucleine, nei fosfati di grassi (lecitina, cefalina, ecc.), nei fosfoproteidi (caseina, vitellina, ecc.), in un composto inositico, la fitina, e infine nei glicerofosfati.

La rispettiva importanza biologica e alimentare di questi vari principi fosforati nel complesso ricambio di tutto l'organismo è stata variamente va-

lutata dagli autori. Le esperienze di Abderhalden e Graefe hanno dimostrato che gli organismi degli animali superiori sono capaci di usufruire in modo notevole anche l'azoto fornito in forma minerale per mantenere in equilibrio il ricambio, e forse anche per la ricostruzione delle albumine cellulari; e Fingerling e Gregersen hanno d'altra parte dimostrato che l'organismo animale è in grado di trasformare facilmente in combinazioni fosforiche organiche i fosfati anorganici. Von Noorden ha trovato che il bisogno di fosforo da parte dell'organismo è superiore a quanto finora si credeva, e secondo Embden esso fosforo sarebbe indispensabile all'attività muscolare. Tale trasformazione dei composti azotati e fosforati inorganici in composti organici di struttura complessa e attività specifica non può, a nostro avviso, andare disgiunta da un notevole lavoro di ricostruzione sintetica da parte delle pareti intestinali, come era stato un tempo sostenuto da Abderhalden, le quali hanno conservato, al pari della loro struttura morfologica primitiva, anche questa forma di attività sintetica elementare più di tutti gli altri tessuti del corpo. Ma tale attività trova un limite nel potere funzionale delle pareti intestinali stesse, in quanto per l'eccessivo lavoro si logorano e si esauriscono alterandosi.

Infatti l'esperienza fisiologica e clinica portano a dare un'importanza comparativamente ben differente a questi varii principi alimentari fosforati.

Già nelle esperienze precedenti si era visto che con l'alimentazione carnea e con le uova il fosforo negli individui sani viene meglio assimilato e trattenuto nel corpo. I medesimi risultati si sono ottenuti nei nostri pellagrosi come appare nella Tabella.

RICAMBIO DEL P_2O_5 IN GRAMMI.

	P_2O_5 introdotto	P_2O_5 nelle feci	P_2O_5 assimilato	P_2O_5 urinario	P_2O_5 Differenza
Pietro					
1° Polenta e fagiuoli	4,545	3,388	1,156	1,408	— 0,252
2° Polenta	4,464	3,388	1,076	1,228	— 0,152
4° Con gr. 100 di carne	2,355	0,659	1,696	1,099	+ 0,596
4° Con gr. 200 di carne	2,642	0,583	2,059	1,310	+ 0,749
Antonio					
1° Polenta e fagiuoli	4,225	3,042	1,183	0,613	+ 0,570
2° Polenta	3,954	3,042	0,912	0,700	+ 0,212
3° Con gr. 100 di carne	2,090	0,769	1,321	0,722	+ 0,599
4° Con gr. 200 di carne	2,642	0,809	1,833	1,202	+ 0,631
Americo					
1° Polenta e fagiuoli	4,494	3,419	1,075	0,481	+ 0,594
2° Polenta	4,382	3,419	0,963	0,437	+ 0,526
3° Con gr. 100 di carne	2,286	0,733	1,553	0,926	+ 0,625
4° Con gr. 200 di carne	2,642	0,802	1,840	1,118	+ 0,722

Con la dieta vegetale maidica si ebbe nell'individuo adulto una perdita di P da parte dell'organismo, mentre con la dieta carnea si ebbe guadagno: nei ragazzi si ebbe con la dieta carnea un guadagno di P molto maggiore che

con la dieta maidica e questo guadagno fu accompagnato da un corrispondente aumento del peso corporeo.

Tutte queste nostre esperienze portano alla conclusione che la pellagra è dovuta alla dieta maidica in quanto essa è deficiente di quei principi che hanno la maggiore importanza nel riparare le perdite continue che l'organismo subisce durante le sue funzioni, dieta maidica necessaria specialmente durante lo sviluppo; principi che sono invece contenuti in larga quantità negli alimenti d'origine animale. Per cui la pellagra è sostanzialmente una malattia di carenza per deficienze multiple, conclusione alla quale viene il Rondoni (14) nel suo rapporto sopra le malattie da avitaminosi. Infatti le esperienze degli ultimi tempi hanno portato sempre maggiori conferme a queste opinioni. Zuntz (15) alimentando con mais gli animali osservò profonde modificazioni nel ricambio respiratorio. Bezzola (16) mise in evidenza che le cavie, alimentate con solo mais sano, muoiono dopo alcune settimane, dimagrando molto; trovò che l'aggiunta di erba e di crusca se permette una più lunga sopravvivenza non impedisce il manifestarsi di certi fatti morbosi come la diminuzione del peso, la caduta del pelo, talora in forma di crisi superabili dagli animali. Lucksek conferma sostanzialmente questi dati. Osborne e Mendel, Henriquez, Willcock e Hopkins, Baglioni mettono in luce la deficenza nella zeina di certi aminoacidi, come la glicocolla, la lisina e il triptofano, alcuni dei quali sono necessarî per la ricostruzione del protoplasma degli animali superiori e che non sapendo l'organismo sintetizzarli e produrli, è necessario che vengano assunti col cibo affinchè il bilancio azotato non cada in deficit. Soprattutto il triptofano secondo Osborne e Mendel, Willcock e Hopkins, sarebbe indispensabile per mantenere l'equilibrio del ricambio, mentre la lisina sarebbe necessaria per l'accrescimento, ma non per il mantenimento della vita. Questi AA. hanno trovato che i ratti tenuti ad una dieta con la zeina come unica sorgente di azoto, diminuiscono di peso e infine muoiono e come per la semplice aggiunta di triptofano le perdite si facciano minori o si ristabilisca addirittura l'equilibrio.

Se al triptofano si unisce anche la lisina, i topi giovani presentano pure sviluppo normale. Baglioni dice che i topi tenuti a zeina, come quelli a gliadina e quelli ad ovoalbumina, si possono mantenere in equilibrio d'azoto, ed anche trattenerne, ma che i primi diminuiscono sempre di peso; ammette che l'immagazzinamento d'azoto non sempre decorra parallelo al peso corporeo, nè sempre è un buon indice del metabolismo generale, e conclude egli pure che generalmente le albumine vegetali non si prestano a sostituire le animali sia per mancanza di certi aminoacidi, sia per abbondanza di altri. Osborne e Mendel ritengono poi che certi aminoacidi siano necessari per la sintesi di albumine specifiche di certi organi. Infatti Hofmeister (17), Passerini e Fidanza, hanno riscontrato una deficienza di azoto nell'alimentazione maidica. Funck ritiene che la pellagra si debba ad avitaminosi, dovuta al fatto che il chicco di mais contiene principalmente le vitamine nel suo strato periferico, detto aleuronico, sotto la buccia, ed al fatto che questo strato, nella macinazione del granoturco, viene allontanato. Ma Ottorino Rossi (18) mette in dub-

bio che la pellagra sia una malattia puramente da avitaminosi, in quanto le deficienze alimentari del mais sono multiple. Infatti molto complessa è la sindrome del pellagroso, e sono stati descritti diligentemente da Ottorino Rossi e d'Azala lesioni dei nervi periferici, come la neurite che si riscontra nel beri-beri; molteplici quindi debbono essere le deficienze della dieta maidica, causa delle svariate alterazioni morbose constatate nei pellagrosi.

Qui vogliamo ricordare le interessanti ricerche di Pietro Rondoni e M. Montagnani (19) i quali hanno somministrato mais alle cavie e hanno ricercato i reperti istopatologici nel maidismo sperimentale in tal modo prodotto. Gli organi più affetti sono certamente la milza, le tiroidi, le surrenali, poi il sistema nervoso centrale; meno il tubo digerente, il fegato, il rene, il midollo osseo; meno ancora il miocardio e i polmoni; ma in tutti gli organi e tessuti l'alimentazione esclusivamente maidica, in virtù delle profonde alterazioni del metabolismo, può produrre lesioni più o meno gravi che fino a un certo punto spiegano la cachessia e la morte degli animali. Particolarmente interessante è la lesione da essi trovata in organi a secrezione interna, le tiroidi e le surrenali e di più la probabile ipertrofia dell'apparato insulare del pancreas. Danno così una base anatomo-patologica del maidismo di fronte ai quadri morbosi sperimentali che ad esso si avvicinano.

Già Gaetano Strambio propondeva a porre la sede del male *negli organi del basso ventre*. E Bonfigli (20) aveva insistito sull'importanza della digestione e dell'azione dei succhi digerenti in rapporto all'alimentazione maidica e all'eziologia della pellagra; egli notò come il sistema nervoso abbia grande importanza nella secrezione dei succhi e sopra i movimenti dello stomaco e dell'intestino, e come i patemi d'animo influiscono sopra la digestione. Ed avverte che il nostro organismo non si può somigliare a un apparecchio chimico nel quale basti introdurre certe sostanze per ottenere la voluta combinazione. Noi abbiamo sempre insistito nelle ricerche precedenti sopra la grande importanza che hanno le proprietà stomaciche dei cibi a stimolare le funzioni dell'apparato digerente, ed abbiamo affermato che per la mancanza di essi difettano i fermenti attivatori e catalizzatori necessari al normale sviluppo del metabolismo. Si spiega così come una dieta uniforme priva di sostanze nervine, voluminosa e poco digeribile come quella maidica porti come primo effetto un logorio e un'alterazione del tubo intestinale, delle ghiandole digestive ad esso annesse e di quegli apparati neuro-epiteliali a secrezione interna che geneticamente da esso provengono e che hanno la massima importanza per mantenerne in attività le funzioni. Recentissime esperienze di Abelin (21) confermano pienamente il nostro modo di vedere; il detto autore trovò che le sostanze endocrine le quali stimolano il sistema nervoso vegetativo aumentano anche il ricambio tanto gassoso che proteico. Egli iniettando sotto la cute dei topi degli estratti di tiroide, della tiramina, della feniletilamina e dell'adrenalina vide che il metabolismo dei carboidrati e delle proteine somministrate contemporaneamente aumentava fino del 17 e del 19 per cento. Non è improbabile che la carne dia essa stessa i gruppi molecolari necessari alla formazione degli ormoni secreti dalle ghiandole suddette.

Inoltre Burge e i suoi collaboratori trovarono che l'ingestione di carne digerita mediante la pepsina in ambiente acido aumenta il contenuto del sangue in catalasi fin del 160 % e che tale aumento permane durante tutta la digestione e l'aumentato ricambio dell'organismo.

L'Albertoni (22) trovò che nel digiuno si hanno molteplici modificazioni dell'eccitabilità del vago e dell'apparato vasomotore che egli pone in gran parte in relazione alla modificata secrezione dell'adrenalina da parte delle surrenali, trovate già ipertrofiche durante l'inanizione da Mac Carrisson.

Si è obbiettato che contro la nostra conclusione della carenza determinata dalla dieta maidica quale causa specifica della pellagra parlerebbe il fatto che contadini che si cibavano essenzialmente di mais quali quelli dell'Abruzzo, e la nonna materna e il padre dei fanciulli da noi sottoposti alle esperienze, rimanevano sani e indenni dalla pellagra.

È ovvio che l'uso del grano turco non porta necessariamente la pellagra ma ne può determinare lo sviluppo se intervengano alcune circostanze che ne favoriscano l'insorgere: primo, la carenza è tanto più grave quanto più piccole sono le quantità di albumine introdotte colla dieta, *in rapporto al minimo di albumina necessaria,* in quanto per sopperire ad una determinata quantità di albumina animale, occorrono quantità triple di albumina di patate e frumento e quadruple di albumina di mais. È necessaria quindi una enorme introduzione di polenta, che non è ben sopportata da tutti e danneggia l'intestino rendendolo incapace di assimilare l'albumina introdotta; secondo, *la zeina* sola non contiene tutti i gruppi molecolari per la ricostruzione dell'albumina dei tessuti ed ha bisogno di trovare, sia pure in minima quantità, in altri cibi triptofano e lisina; terzo, la costituzione e la resistenza individuale agli agenti nocivi, che come si sa, sono poste a fondamento dell'eziologia di tutte le malattie, variano molto da individuo ad individuo per cui vi son sempre i più colpiti e i più risparmiati; quarto, la quantità e la qualità del lavoro e le circostanze climatiche e le abitudini variando molto da regione a regione in riguardo anche alle caratteristiche etniche, possono in parte spiegare la distribuzione della malattia; in ultimo, circostanza importantissima, notata già dallo Strambio, l'ereditarietà, la quale, come è noto, non colpisce tutti gli individui provenienti da un solo ceppo, ma agisce secondo determinate leggi che le odierne ricerche vengono mettendo sempre più in luce.

Riassumendo tutto il lungo lavoro che sopra la pellagra è stato fatto dallo Strambio Seniore ad oggi, possiamo veramente affermare che per merito della medicina italiana e specialmente per merito di due insigni intelletti, Gaetano Strambio e Filippo Lussana, la pellagra, che al principio era apparsa una malattia oscura e mal definita nella sua eziologia e nel suo quadro morboso, viene ora dal consenso dei più competenti scienziati considerata una malattia tipica di carenza legata alle insufficienze dell'alimentazione maidica. Difficile è ancora il potere precisare con assoluta certezza quali siano le deficienze che nella dieta maidica sono la causa precipua della malattia e l'origine particolare delle singole manifestazioni morbose; e ciò si comprende,

perchè la conoscenza completa della patogenesi della malattia non può procedere che passo passo con la conoscenza del significato biologico dei principi alimentari necessari alla vita e al ricambio specifico di tutti gli organi.

Importante però era stabilire nelle sue linee fondamentali la natura della malattia e porre le basi che apriranno la via alla sua ulteriore conoscenza. Non solo, ma l'opera dei pellagrologi italiani, specie lombardi, illustrando questa malattia, ha aperto la via alla conoscenza di altre malattie consimili, finora oscurissime, come il beri-beri e ha dato l'indirizzo sicuro per quella cura che, migliorando la dieta con l'arricchirla di albumina animale, farà scomparire completamente la pellagra, come già l'ha resa rara (vedi il recente discorso di Mussolini), per le migliorate condizioni alimentari delle classi rurali quali si verificano da alcuni anni, ed essendosi l'uso delle carni, delle uova, del latte, andato sempre più diffondendo fra il popolo.

BIBLIOGRAFIA.

(1) GAETANO STRAMBIO (*Junior*). *La pellagra, i pellagrosi e le amministrazioni pubbliche. Saggi di storia e di critica sanitaria.* Milano, Fratelli Dumolard, ediz. 1890, pag. 1.
(2) G. STRAMBIO (*J.*). Ibidem, pag. 142.
(3) G. STRAMBIO (*J.*). Ibidem, pag. 504.
(4) G. B. MARZARI. *Saggio medico politico sulla pellagra o scorbuto italico.* Venezia, 1810. — *Della pellagra e della maniera di estirparla in Italia*, 1815.
(5) FILIPPO LUSSANA. *Su la pellagra, studi pratici.* Milano, 1854. — *Sulla pellagra.* Milano, 1855 (in collaborazione con C. FRUA). — *Sulla pellagra. Nuovi studi pratici.* Milano, 1859. — *Su le cause della pellagra.* Gazz. Med. It. Lomb., serie VII, vol. V, 1872.
(6) C. LOMBROSO. *Studi clinici e sperimentali sulla causa e terapia della pellagra*, 1896.
(7) P. ALBERTONI. *La fisiologia e la questione scoiale. Discorso inaugurale*, 1891.
(8) P. ALBERTONI e IVO NOVI. *Sul bilancio nutritivo del contadino italiano.* Mem. R. Acc. delle Scienze, Bologna, 1893; Pflüger Arch., 1894, 138, 56; Arch. It. de Biol., 1894, t. II, p. 344.
(9) P. ALBERTONI e I. NOVI. *Sul bilancio nutritivo di una famiglia borghese.* Mem. R. Acc. Scienze, Bologna, 1896.
(10) P. ALBERTONI e FELICE ROSSI. *Sul bilancio nutritivo del contadino abruzzese e sulle condizioni fisiologiche, psicologiche ed economiche.* Mem. R. Acc. Sc., Bologna, 1907.
(11) P. ALBERTONI e F. ROSSI. *Ricerche sul valore del cibo vegetale e del cibo animale e sul bilancio minimo pratico.* Mem. R. Acc. delle Sc. di Bologna, 1907-908.
(12) P. ALBERTONI e T. ROSSI. *Nuove ricerche sull'influenza delle proteine animali nei vegetariani.* Ibid., 1910.
(13) P. ALBERTONI e P. TULLIO. *Il fosforo nella alimentazione del sano e del pellagroso.* Arch. di Scienze biologiche, vol. 6, pag. 310, 1924.
(14) P. RONDONI. *Malattie da avitaminosi.*
(15) ZUNTZ. Landwirtschaftl Jahrbücher, 1902.
(16) C. BEZZOLA. *Contribuenti alla conoscenza della alimentazione maidica.* Bull. Soc. Med. di Pavia, 1909.
(17) F. HOFMEISTER. *Ueber qualitativ unzureichende Ernährung. Ergbnisse der Physiologie*, vol. 16, pag. 39, 1918.
(18) O. ROSSI. Quaderni di psichiatria, vol. II, 1914, e vol. VII, n. 3-4, 1920.
(19) P. RONDONI e M. MONTAGNANI. *Lesioni istologiche nel maidismo, nel digiuno e nello scorbuto sperimentale.* Lo Sperimentale, 1915, pag. 659.
(20) BONFIGLI. *Lettere polemiche sulla pellagra.*
(21) I. ABELIN. Erg. der Phys., vol. 24, pag. 20, 1925.
(22) P. ALBERTONI. *Eccitabilità del sistema vasomotore e del vago nel digiuno.* Ergbnisse der Physiologie, vol. 24, pag. 160, 1925.

II.

Istituto di Patologia Medica della R. Università di Firenze
Prof. C. Frugoni, direttore.

Il dosaggio del calcio nel sangue.

Un nuovo micrometodo.

Dott. Guido Melli, assistente.

Veramente enorme è la messe di lavori accumulatisi in questi ultimi anni sul ricambio del calcio.

Chi però si accinga al non lieve compito di studiare tutta la bibliografia relativa a questo argomento rimane veramente colpito dalla notevole scarsezza dei dati positivi ricavabili: lacune su punti fondamentali, contraddizioni le più stridenti tra un autore e l'altro, risultati assolutamente inverosimili (per es. calcemie di 49,5 mmgr. %; Richter-Quittner), conclusioni molte volte affrettate e superficiali, finiscono per creare tale una confusione da rendere veramente difficile l'orientarsi.

Le ragioni di questo stato di cose sono naturalmente diverse e di varia natura, ma ritengo che causa principale e fondamentale sia la deficienza di tecnica. Metodi di dosaggio imperfetti, imperfettissimamente eseguiti ed in condizioni non confrontabili tra loro spiegano la maggiore parte delle notate contraddizioni ed inverosimiglianze.

Per es. alcuni autori dosano il calcio nel sangue in toto, altri nel solo siero, altri infine nel plasma (ottenuto questo ora per aggiunta di citrato ora di irudina). In nessun conto è tenuto il momento della prelevazione del sangue (se dopo il pasto o a digiuno, se in fatica muscolare od in riposo ecc.). Ancora tutti, si può dire, gli autori si contentano di una sola prelevazione di sangue e di un dosaggio.

Ritengo che per una corretta determinazione della calcemia si debba tener conto dei seguenti fatti:

I globuli rossi non sono privi di calcio come erroneamente era stato affermato da Lamers (più recentemente anche Krammer e Tisdall hanno affermato che la parte corpuscolata del sangue può ritenersi praticamente priva di calcio), ma contengono questo metallo in proporzioni diverse (e notevolmente inferiori) che il siero (circa mmgr. 1,2-1,4 %; Mandel e Stendel, Mazzocco). Ho voluto controllare anch'io l'esattezza di questo dato: per mettermi al riparo da errori analitici ho operato su quantità piuttosto forti di sangue (100 e più cc.). La ricerca è stata condotta nel modo seguente: prima ho determinato il calcio del sangue in toto, poi quello del siero del medesimo sangue, infine dei soli globuli rossi (sangue citratato) accuratamente e ripetu-

tamente lavati con soluzione fisiologica. Il dosaggio fu eseguito secondo il metodo di De Waard (primo metodo con calcinazione). La concordanza delle diverse ricerche fu assai buona ed indicò in modo incontrovertibile la presenza di calcio negli eritrociti nella quantità già indicata di mmgr. 1,2-1,4 %.

È dubbio invece se differenze nel contenuto calcico esistono tra siero e plasma e se la fibrina contenga calcio. Alcuni autori lo affermano, altri lo negano.

Anche questo dato ho ricercato come nel caso precedente, sia per differenza tra siero e plasma (sangue citratato) sia per dosaggio diretto sulla fibrina precipitata con solfato d'ammonio al 28 % di saturazione, e accuratamente lavata. La tecnica fu la stessa che nella ricerca precedente. I risultati sono stati dubbi; mi parve che il contenuto calcico del siero fosse di qualche cosa più alto di quello del plasma; ma questa differenza, benchè costante, fu sempre tanto piccola, da rientrare quasi nei limiti di errore analitico; non mi sento quindi autorizzato a ricavarne alcuna conclusione.

Nel dosaggio diretto del calcio nella fibrina trovai valori di mmgr. 2,4-2,7 %. Ma la fibrina precipitata nel modo anzidetto può inglobare e trascinare con sè piccole quantità di siero, fiocchetti di altre albumine; del calcio può essere facilmente adsorbito; inoltre il lavaggio può portar via del calcio dalla fibrina fortemente alterata nella sua struttura fisico-chimica (e come evitare questi inconvenienti?); quindi anche questi risultati mi lasciano assai perplesso.

Da quanto si è detto fin qui si può per altro ricavare il seguente corollario:

Dato che con sicurezza il sangue totale ha un contenuto calcico diverso da quello del siero, e che questo forse ha un contenuto diverso da quello del plasma, e (posso aggiungere) che questi rapporti non sono ben conosciuti nè costanti, ne risulta che la determinazione va eseguita soltanto sul sangue totale.

Nè vale, mi pare, ad infirmare questa regola l'osservazione (Condorelli), che variazioni nel rapporto fra parte corpuscolata e plasma possono portare con sè variazioni « apparenti » della calcemia, chè queste variazioni non sono in fondo apparenti, ma reali, in quanto tale e non altra è la composizione chimica di quel determinato sangue, qualunque sia stata la causa che a tale composizione ha portato. Se per esempio un determinato individuo presenta un'ipocalcemia per dato e fatto di un ispessimento del sangue, non per questo quell'ipocalcemia è meno reale e mancherà di far risentire i propri effetti sull'organismo. Sarà al caso compito sussidiario del ricercatore di determinare, ove gli sia possibile, il meccanismo con cui in quel dato soggetto si venne ad una ipocalcemia.

Un altro punto da considerarsi nella determinazione della calcemia è il momento in cui prelevare il sangue al paziente. Secondo le ricerche di diversi autori non sembra che l'assunzione di cibo porti con sè variazioni notevoli nel tasso del calcio e lo stesso, si può dire, della fatica. Ho detto « non sembra »: infatti i risultati non sono nè assolutamente univoci nè molto chiari.

A risultati altrettanto poco dimostrativi (sia in un senso che nell'altro) ha portato una serie abbastanza numerosa di ricerche da me condotte. La causa principale di ciò sta nel fatto, che ho potuto molte volte constatare, che il contenuto calcico del sangue non è una cifra fissa, invariabile, una costante del sangue, come è per esempio la glicemia, ma oscilla in limiti relativamente abbastanza vasti.

In parecchi soggetti normali ed affetti da malattie diverse ho dosato per più giorni di seguito il calcio del sangue nelle medesime condizioni (alla mattina essendo il paziente digiuno ed a riposo dalla sera precedente). Le cifre ottenute hanno presentato per un medesimo soggetto oscillazioni di 1,5-2,0 mmgr. %.

Anche da qui vorrei ricavare un corollario pratico, e cioè che nel dubbio che nutrizione e fatica portino a variazione della calcemia, il sangue vada sempre prelevato, per maggior sicurezza, nelle medesime condizioni e cioè a paziente digiuno ed a riposo; e che non ci si contenti mai di una sola determinazione, ma che la cifra della calcemia sia indicata dalla media di almeno 3,4 determinazioni eseguite su sangue prelevato in giorni diversi.

A quale metodo ricorrere per il dosaggio? Ecco la maggiore difficoltà. Anche in questo campo la letteratura non è povera certamente. I metodi per altro se pur non esenti da difetti, capaci di dare buoni risultati, sono assai meno. Per la storia dell'argomento accennerò sia pure brevissimamente a quanti mi è stato possibile rintracciare nella letteratura.

Blair Bell precipita il calcio dal sangue sotto forma di ossalato e conta i cristalli formatisi in una camera di conta da globuli rossi.

Bang titola con oleato sodico fino a schiuma persistente.

Wright mescola in tubetti capillari sangue appena prelevato con soluzione fisiologica contenente quantità scalarmente decrescenti di ossalato d'ammonio e determina quale quantità di questo sale è necessaria ad impedire la coagulazione; (è noto che questa non avviene che in presenza di joni liberi di calcio; quando tutto questo metallo si è combinato con l'ossalato la coagulazione non ha più luogo).

Similmente ma con maggior precisione Woorhoeve mescola sangue con un eccesso noto di ossalato e cerca quale quantità di cloruro di calcio è necessario aggiungere perchè il sangue coaguli.

Krüger ha descritto il più antico metodo volumetrico per il dosaggio del calcio (1892), ma soltanto per soluzioni che contengono solamente sali di questo metallo. Egli precipita con ossalato ammonico, filtra, lava sul filtro, riprende con acido solforico e titola con permanganato N/50.

Lamers cerca di adattare lo stesso metodo al sangue: per evitare la presenza del ferro raccoglie il sangue con aggiunta di irudina, lo centrifuga e calcina in crogiuolo di platino 20 cc. del plasma limpido e privo di ferro così ottenuto; procede poi come sopra trascurando completamente il fosforo ed il magnesio pure presenti nelle ceneri ottenute.

Hamburger precipita il calcio come solfato e lo determina ponderalmente, oppure come ossalato e ne determina il volume in un ematocrito.

Mc. Cruden fu il primo a notare l'influenza della concentrazione in joni idrogeno sulla precipitazione del calcio e cercò di portare questa al suo punto ottimale con aggiunta di acetato di sodio. La precipitazione avviene poi con ossalato ammonico e la determinazione gravimetricamente.

Howland, Häsler e Mc. Mariott, propongono una determinazione colorimetrica basata sul fatto che gli ossalati hanno il potere di ridurre la colorazione rossa del tiocianato di ferro.

Esistono ancora alcuni metodi nefelometrici. Ricorderò fra questi quelli di Rona e Kleinmann, quello di Feigl e Powelka, quello di Oberneveau e Boussu ecc. Nessuno di questi metodi ha ancora dato per il sangue buoni risultati.

Le tecniche ricordate fin qui non hanno oggi più altro valore che storico. Ricorderò ora un po' più ampiamente i metodi più recenti migliori, ed usati.

Jansen calcina 10 cc. di sangue, allontana dalle ceneri con lungo procedimento il ferro e il fosforo. Riprende il residuo, precipita il calcio come ossalato, lo calcina in crogiuolo di platino a ossido di calcio, aggiunge un eccesso noto di acido centinormale e ne titola di ritorno la quantità rimasta libera con soda o jodometricamente secondo Bang.

Krammer e Tisdall dealbuminano il sangue (2,3 cc.) con acido tricloracetico, evaporano a secco un'aliquota del filtrato, riprendono con acido cloridrico circa decinormale, abbassano la concentrazione idrogenionica con acetato di sodio, e precipitano con ossalato ammonico. L'ossalato di calcio lavato più volte per centrifugazione è sciolto in acido solforico circa normale e titolato con permanganato.

Più recentemente Krammer e Tisdall hanno proposto di precipitare con ossalato ammonico, senz'altra aggiunta, direttamente dal siero, il calcio, e quindi di procedere come sopra.

Clark emolizza con acqua distillata calda, del sangue citratato; allontana lo stroma dei globuli rossi per centrifugazione e dalla soluzione limpida soprastante precipita il calcio come ossalato previa aggiunta di cloruro ammonico. Procede poi come nel metodo di Krammer e Tisdall.

De Waard calcina una quantità pesata (1-2 cmc.) di sangue in crogiuolo di platino, riprende con 0.5-1 cmc. di acido cloridrico normale. Aggiunge quindi ammoniaca in eccesso (fino ad odore ammoniacale) poi acido acetico pure in eccesso (fino ad avvertire odore di acido acetico), infine precipita come ossalato e procede come sopra.

Anche De Ward ha elaborato un metodo semplificato per il solo siero: non lo descrivo perchè identico a quello già menzionato di Krammer e Tisdall.

Così pure non descrivo il metodo del Condorelli perchè sostanzialmente identico al primo di De Waard.

Quali sono i pregi e quali i difetti dei metodi ricordati e quale la loro sensibilità?

Il metodo di Jansen richiede quantità piuttosto forti di sangue: non meno di 10 cmc. per ogni determinazione; quindi volendo eseguire come generalmente si fa un doppio dosaggio, occorrono almeno 21-22 cmc. di sangue,

quantità che non è sempre possibile avere a disposizione. È molto lungo e laborioso, in più punti di tecnica difficile e delicata. Per le molte manipolazioni cui il materiale viene sottoposto, l'errore analitico è relativamente assai elevato. Insieme al calcio viene precipitato anche una parte del magnesio (vedi avanti). Secondo il Jansen il limite d'errore del metodo sarebbe inferiore al mmgr. %. Non ho di questa tecnica pratica personale che mi permetta di confermare o meno l'esattezza di questo dato.

Anche Krammer e Tisdall insieme al calcio precipitano anche parte del magnesio. È noto infatti dalla chimica analitica che, precipitando il calcio come ossalato da una soluzione contenente anche magnesio, una parte di questo metallo viene sempre « occlusa » dall'ossalato di calcio, anche quando il limite di solubilità dell'ossalato di magnesio è lontano dall'essere raggiunto. Richards ha mostrato che questo inconveniente può essere evitato in modo quasi assoluto se si ottiene che nella soluzione sia presente in grande eccesso ossalato ammonico non dissociato, chè allora esso forma con l'ossalato di magnesio sali complessi facilmente solubili e non occlusi dall'ossalato di calcio. La retrocessione completa della dissociazione dell'ossalato ammonico si ottiene facendo sì che nella soluzione siano presenti in grande eccesso joni ammonio, il che si può facilmente ottenere aggiungendo un sale ammonico facilmente dissociabile, nel miglior modo il cloruro.

Seconda precauzione da prendersi è che ossalato calcico ed ossalato magnesiaco stiano in contatto il minor tempo possibile. Nè l'una nè l'altra precauzione sono state prese da Krammer e Tisdall (nè da Jansen) chè nessun sale è aggiunto alla loro soluzione, e che il tempo di contatto dei due ossalati è relativamente assai lungo (più ore). Quindi relativamente forte è la quantità di magnesio trascinata dal calcio (secondo le mie ricerche fino ad un mmgr. %). Recentemente anche Fabre ha insistito su questa causa di errore dei micrometodi. Questo autore ha eseguito ricerche spettroscopiche sul precipitato ottenuto coi principali e più noti metodi (non sono specificati quali) e ha constatato sempre la presenza del magnesio.

Per il resto questa tecnica dà risultati relativamente soddisfacenti: relativamente chè il lavaggio per centrifugazione e la titolazione al permanganato comportano moltissime cause di errore che saranno ricordate più avanti.

Le precauzioni per evitare la precipitazione del magnesio non sono state dimenticate dal De Waard che colla sua prima tecnica ci ha dato il metodo fino ad oggi migliore e più esatto. I difetti di esso sono principalmente costituiti dalle sue notevoli difficoltà tecniche: il sangue (uno-due cmc.) dopo essere stato incenerito in crogiuolo di platino, deve essere ripreso quantitativamente con acido cloridrico circa normale; il crogiuolo va poi lavato per tre volte col medesimo acido. La quantità totale di esso da adoperarsi per queste operazioni non deve, secondo le prescrizioni dell'autore, superare i 0.5-1 cmc. Ora malgrado gli artifici a cui il De Waard ricorre per rendere ciò possibile, la tecnica resta sempre assai delicata e difficile e richiede lungo esercizio per condurre a buoni risultati. Buoni risultati a cui per altro è possibile giungere. Dopo compiuta la precipitazione e la centrifugazione dell'os-

salato di calcio bisogna allontanare completamente il liquido natante sopra il microscopico precipitato senza, naturalmente, asportare la più piccola particella di esso. Anche questo si può ottenere, ma non è facile.

Infine si titola dopo aggiunta di acido solforico con permanganato N/100. Ora la titolazione al permanganato sempre delicata diviene veramente assai difficile quando si tratta di quantità minime di ossalato e di conseguenza si deve ricorrere a soluzioni almeno N/100 (Soluzioni N/200 di permanganato non sono praticamente adoperabili).

Si supponga ad esempio di dover titolare il calcio isolato da un cmc. di sangue; la quantità di permanganato N/100 occorrente sarà per esempio di cmc. 0.45 (contenuto in Calcio=mmgr. 9 %); si pensi che il solo fattore di colorazione (ossia la quantità di permanganato che si deve aggiungere in eccesso perchè sia possibile avvedersi del termine della creazione) comporta cifre che si aggirano intorno a cmc. 0.05 e si comprenderà subito di che entità possa essere questo solo errore (che non è il più grave) anche se si cerchi di attenuarlo sottraendo una cifra approssimativamente stabilita dalla quantità di permanganato usata.

Di più come già Jansen aveva notato, il viraggio che indica il punto terminale della titolazione è tutt'altro che facile a riconoscersi; esso viene diversamente apprezzato dai diversi osservatori, di modo chè la titolazione non è più un fatto oggettivo, ma un dato soggettivamente variabile. Non solo ma anche uno stesso osservatore riconosce più o meno bene il punto terminale della reazione a seconda della luce e della disposizione personale del momento. Le differenze che si possono rilevare sono abbastanza notevoli.

Ancora è noto che la titolazione al permanganato va eseguita a caldo (intorno ai 70 gradi). Ora ho potuto notare che differenze anche relativamente lievi nella temperatura, portano con sè oscillazioni abbastanza ampie nella quantità di permanganato da usarsi. Anche l'agitare più o meno vivamente la provetta durante la titolazione non è senza influenza sui resultati che si ricavano.

Ma l'inconveniente più grave di questo metodo di titolazione, che pure è generalmente usato, consiste nel fatto che la proprietà riducente dell'ossalato che viene sfruttata nella titolazione di questo acido non è affatto propria ad esso, ma compete a tutta una serie di sostanze, prima fra le quali, l'albumina. Basta che un minimo fiocchetto di questa sostanza (oppure un granello di polvere, una particella non completamente incenerita, ecc.) capiti in mezzo al precipitato per portare ad errori veramente enormi.

D'altra parte l'ossalato di calcio non è perfettamente insolubile nell'acqua quindi non si può lavarlo troppe volte nè con troppa acqua perchè si finirebbe a portare in soluzione tutto il precipitato; quindi ancora più difficile il liberarlo da impurità che possono avere azione riducente.

Infine voglio ricordare che la soluzione N/100 di permanganato si altera molto facilmente e va quindi ripreparata di frequente ed il suo titolo di frequente controllato.

Malgrado tutti gli inconvenienti ora elencati (che del resto per quello che riguarda centrifugazione, lavaggio e titolazione sono comuni a quasi tutti i metodi di dosaggio del calcio) la prima tecnica di De Waard resta a mio modo di vedere, la migliore e la più esatta di quante finora possediamo. L'autore indica come limite massimo di errore il 4 %. Io non sono riuscito ad ottenere resultati altrettanto buoni: per me il limite di errore si aggira tra l'8 e il 10 %. Errore però sempre non eccessivamente grande.

Non altrettanto potrei dire degli altri tre metodi di cui ancora devo parlare: quello di Clark e quelli semplificati di Krammer e Tisdall e De Waard (come ho già detto quasi identici tra loro).

Nel metodo di Clark delle precauzioni da prendersi per evitare la occlusione del magnesio è ricordata la prima: l'aggiunta del sale ammonico, è dimenticata invece la seconda, chè secondo le prescrizioni dell'autore le due soluzioni devono restare in contatto 16-24 ore.

Nei metodi semplificati di De Waard e Krammer e Tisdall sono dimenticate ambedue.

Ma l'inconveniente più grave non è questo, ma bensì consiste nel principio stesso dei metodi: la precipitazione diretta del calcio dal sangue o dal siero.

Principio che è infirmato da considerazioni teoriche e constatazioni pratiche.

A proposito delle prime ricorderò che del calcio del sangue solo una parte è jonizzata, mentre una aliquota notevole di esso (30-40 %) è indializzabile e probabilmente legata (come non è ben noto) all'albumina (Rona e Takahashi, Rona e Melli). Ora è verosimile che soltanto la parte jonizzata del calcio entri in reazione. La stessa opinione è stata sostenuta anche da Jansen.

Dal punto di vista pratico ho notato più volte i seguenti fatti: la precipitazione dell'ossalato di calcio a freddo (ed in soluzione albuminica non è possibile condurla a caldo) non sempre è completa, ed in ogni caso i cristalli che si ottengono sono piccoli, di difficile centrifugazione e di più difficile lavaggio chè non aderiscano quasi affatto alla provetta.

Quasi sempre il precipitato di calcio ingloba (qualche volta anzi è inglobato da) una ganga gelatinosa (albumina?) che difficilmente si riesce ad asportare col lavaggio. Risultati migliori si hanno da questo punto di vista col metodo di Krammer e Tisdall chè questi autori adoperano per il lavaggio una soluzione di ammoniaca al 2 % nel qual mezzo la surricordata ganga è più facilmente solubile.

Il sangue ed il siero conservati anche per tempo non lungo ed in ghiacciaia sempre mostrano un certo intorbidamento. Se ora si procede alla precipitazione del calcio, nella successiva centrifugazione vengono proiettati in fondo alla provetta oltre all'ossalato anche delle particelle solide, che non potranno più essere separate da questo e verranno quindi con esso titolate.

Già De Waard si è accorto di questo inconveniente, per cui quando ha a che fare con siero vecchio prima lo centrifuga e nel siero ritornato limpido precipita il calcio. Ma il siero privato di quelle particelle solide avrà il me-

desimo contenuto calcico del siero totale? Ho eseguito più volte queste determinazioni su siero di 5-10 e più giorni (a mezzo della prima tecnica di De Waard) e ho potuto constatare che il siero reso limpido come è stato detto più su contiene sempre meno calcio del siero totale. Le differenze constatate hanno oscillato tra un minimo di mmgr. 0.7 ed un massimo di mmgr. 1.3-1.5 %.

Ho potuto constatare anche che la quantità di calcio precipitato dal siero (o dal sangue) varia con l'età del materiale. Operando su siero freschissimo, appena ottenuto, la quantità di calcio che si arriva a precipitare non supera mai l'80 %. Man mano che il siero invecchia la quantità percentuale di calcio precipitato aumenta fino a divenire totale verso la terza, quarta giornata. Se si tarda ancora a compiere la determinazione, la quantità di permanganato che occorre nella titolazione denunzia una quantità di calcio più forte di quella realmente esistente. Io vorrei spiegare questi fatti nel modo seseguente:

Quando il siero è fresco non tutto il calcio è precipitato per l'aggiunta di ossalato, verosimilmente perchè la parte non jonizzata di questo metallo non entra o entra solo parzialmente in reazione. Man mano che il siero invecchia e che le albumine vieppiù si alterano nella loro struttura chimica e fisico-chimica, il calcio viene precipitato in quantità sempre più forti, probabilmente perchè viene a spezzarsi quel legame di non ben conosciuta natura che lo unisce all'albumina. Vorrei a questo proposito ricordare che secondo Robert Loeb l'albumina con la quale in quantità più rilevante il calcio entra in combinazione è la globulina. Ora, come è noto, la globulina, è dei colloidi del sangue quello più instabile e più facilmente flocculabile. La constatazione (operando su materiale vecchio) di calcemie apparenti più alte della realtà, non saprei spiegarla che con la flocculazione e conseguente centrifugazione e titolazione di particelle di albumina.

La quantità di calcio precipitata da una soluzione albuminosa è stata controllata anche nel modo seguente: eseguita la precipitazione secondo le prescrizioni dei diversi autori, ho evaporato e calcinato il siero residuato dalla precipitazione, cui avevo aggiunto le acque di lavaggio del precipitato stesso; ho d'altra parte ripreso il precipitato con acido cloridrico e anch'esso ho calcinato. Sulle ceneri ho proceduto secondo la prima tecnica di De Waard.

I risultati sono stati quelli già ricordati: da un siero fresco non più dell'80-85 per cento del calcio è precipitato. Dal siero di 4-5 giorni il calcio può essere precipitato quasi in totalità (ma con esso quasi sempre vengono trascinate anche particelle di albumina). Risultati relativamente migliori si hanno col metodo di Clark: a sangue fresco, calcio precipitato = 90 % circa.

Riassumendo, dei metodi più noti ed usati per il dosaggio del calcio 3 (Clark, De Waard, Krammer e Tisdall, metodi semplificati) mi sono apparsi assolutamente non usabili. Due sono capaci di dare discreti risultati (Jansen, Krammer e Tisdall, metodo completo) pure presentando parecchie cause di errori ed inconvenienti. Uno (De Waard, primo metodo) è veramente buono, ma presenta una serie di difficoltà tecniche non indifferenti, e come tutti (meno uno) i metodi ora elencati termina con una titolazione che per i nu-

merosi gravissimi inconvenienti già ricordati, male si presta a determinazioni microchimiche.

Tenendo conto delle cause di errore constatate nelle varie tecniche e prendendo da ognuna di esse la parte che mi è parsa la migliore ho cercato di elaborare un metodo per quanto possibile perfetto.

Nelle pagine seguenti lo descriverò partitamente.

Preparazione del materiale. — Abbiamo visto che la determinazione eseguita direttamente nel sangue o nel siero non può portare a buoni resultati; abbiamo anche visto come sia difficile e di quanto innalzi l'errore analitico il calcinare piccole quantità di materiale e riprenderlo quantitativamente con poche gocce di liquido. D'altra parte già Krammer e Tisdall (seguendo Greenwald) ci hanno mostrato col loro metodo come sia possibile estrarre dal sangue quantitativamente il calcio, allontanando nel contempo l'albumina, ove si ricorra ad un liquido opportuno.

I citati autori adoperano l'acido tricloracetico. Io ho ottenuto i migliori risultati con una soluzione di cloruro di uranile in acido cloridrico. Il reagente usato fondamentalmente non è altro che quello consigliato da Bang per l'estrazione dello zucchero, un po' modificato nel modo che la pratica mi ha mostrato essere il migliore: così ho sostituito all'acetato il cloruro di uranile, e ho aggiunta una quantità lievemente più forte di acido cloridrico. L'estrazione viene eseguita nel miglior modo a caldo. La tecnica è stata elaborata in due forme: come micro- e semimicro-metodo.

Nella prima forma il sangue è assorbito da un cartoncino di Bang e subito pesato alla bilancia di torsione. La quantità di sangue più opportuna è di 3-500 mmgr. Bisogna quindi ricorrere a quei cartoncini che il Bang dice a forma di battello (cartoncini rettangolari di cm. 3×4 piegati a metà nel senso della lunghezza: la piegatura viene poi fermata con un unico punto di seta sottile ed i due margini sono poi di nuovo allontanati).

Il cartoncino ancora fresco viene portato in una provetta e coperto con 4-6 cmc. del reagente; la provetta è immersa in un bagno maria caldo. Dopo un'ora circa si estrae il cartoncino con una bacchetta di vetro: l'uno e l'altra si lavano con altri 3-4 cmc. del medesimo reagente. Il calcio è passato in totalità nella soluzione.

Non disponendo di una bilancia di torsione si può anche (meno bene) prelevare il sangue con una pipetta esattamente calibrata portarlo in una provetta contenente 5-6 cmc. del reagente ed immergere questa per 5-10 minuti in un bagno maria bollente. Si filtra poi attraverso un piccolissimo imbutino nel fondo del quale si pone un piccolissimo batuffolo di ovatta bagnata e poco compressa. Provetta e filtro sono poi lavati con qualche cmc. della medesima soluzione.

Nel semi-micrometodo si procede nel modo seguente: In un palloncino asciutto e tarato a 50 cmc. si portano esattamente misurati 43-45 cmc. della soluzione di uranile e due tre gocce di alcool octilico (per evitare la schiuma). Quindi dopo aver prelevato il sangue per puntura venosa, lo si versa di-

rettamente dalla siringa nel palloncino, fino alla marca. La quantità di sangue aggiunta può essere anche determinata per pesata alla bilancia analitica. Il palloncino si immerge ora in un bagno di acqua fredda che si porta gradatamente all'ebollizione (gradatamente per evitare la rottura del palloncino). Si filtra attraverso un piccolo filtro a pieghe asciutto. I primi cmc. del filtrato si gettano via; su due aliquote uguali del successivo filtrato (per esempio 15 cmc.) si esegue la determinazione.

Se la dealbuminazione è compiuta a freddo, si ha più che un vero e proprio precipitato una torbescenza uniforme di difficile filtrazione. Aggiungendo invece all'azione del sale di uranio, quella del calore l'albumina coagula in grossi fiocchi, la filtrazione diviene rapida e facilissima, il filtrato è limpido ed incoloro come acqua di roccia, o al più presenta un tenuissimo colore giallo-verde dovuto all'eccesso dell'uranio.

Cartoncini, ovatta e carta da filtro vanno prima della determinazione preparati in modo da essere sicuri che non contengano calcio. Ciò si ottiene facendo bollire detto materiale con acido cloridrico circa normale, rinnovato più volte, e poi lavandolo con acqua distillata calda.

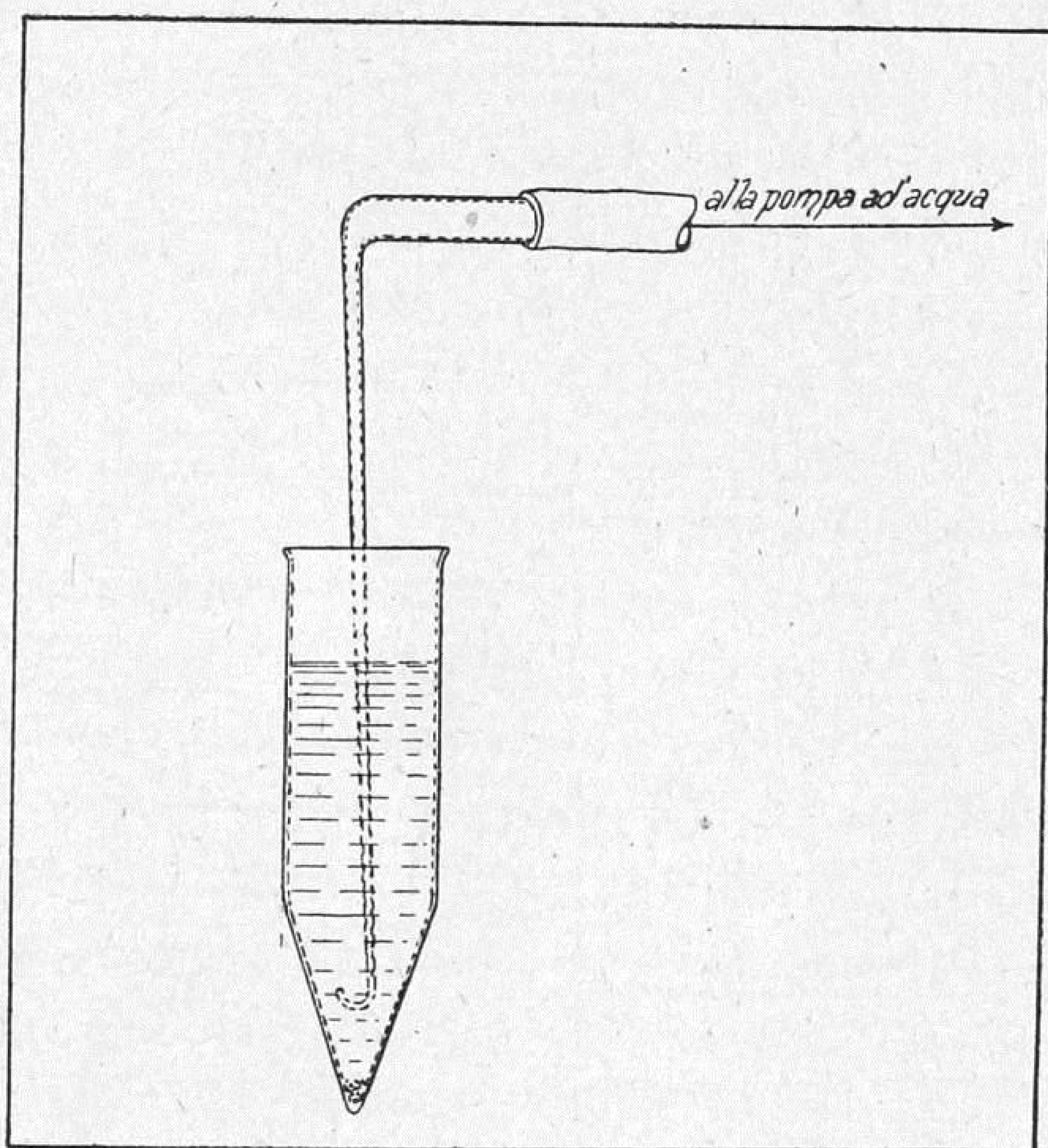
Siamo sicuri operando in questo modo che il calcio diffonda in totalità? Prima di descrivere le ricerche con cui mi sono assicurato di questo fatto vorrei ricordare che anche teoricamente appariva probabile essere così. Infatti Robert Loeb e collaboratori, hanno dimostrato che in ambiente acido (Ph inferiore a 3) tutto il calcio diviene dializzabile. Senza entrare in merito alla interpretazione che di ciò il Loeb stesso affaccia, il fatto è certamente sussistente e l'ho potuto controllare anch'io più volte. Quindi operando con una soluzione fortemente acida (per acido cloridrico) come è quella descritta, appariva già a priori verosimile che tutto il calcio dovesse diffondere, e con ogni probabilità, sotto forma di cloruro, nella forma cioè più idonea alla successiva reazione.

Il controllo è stato eseguito nel modo seguente: secondo la prima tecnica di De Waard è stato titolato il calcio da una parte di venti cmc. di sangue e dall'altra di una quantità di filtrato corrispondente pure a 20 cmc. di sangue. I risultati sono stati praticamente identici ((differenza 0.1 mmgr. %). Egualmente ho ricercato il calcio nelle ceneri di 22 cartoncini da cui erano stati estratti con la tecnica più su ricordata circa 10 cmc. di sangue. L'elemento ricercato era presente in tracce non dosabili, certo inferiori al centesimo di mmgr.

La precipitazione del calcio ed il suo lavaggio. — Questa parte della determinazione è nelle sue linee generali presa dalla tecnica di De Waard. Al filtrato si aggiunge un cmc. di soluzione satura di ossalato d'ammonio (questa va filtrata prima dell'uso) poi due-tre gocce di un indicatore: il rosso neutro, poi ammoniaca concentrata fino a viraggio al giallo netto dell'indicatore, poi acido acetico glaciale esattamente fino a viraggio al rosa. La provetta viene quindi immersa per 3-5 minuti in un bagno maria bollente. Appena la provetta sarà un po' raffreddata si potrà procedere alla centrifugazione.

Operando in questo modo il calcio viene precipitato quantitativamente, chè è insolubile in acido acetico; non precipita viceversa l'ossalato di ferro perchè solubile in questo ambiente, non il fosfato di ferro che resta in soluzione in presenza di un eccesso di ossalato ammonico, non l'ossalato di magnesio per la presenza del cloruro di ammonio (formatosi nella neutralizzazione dell'acido cloridrico) e per il breve tempo (5-10 minuti) di contatto con l'ossalato calcico.

De Waard si regola nell'aggiungere ammoniaca ed acido acetico dall'odore della soluzione; è facile però operando così aggiungere un eccesso dei reagenti, ed allontanarsi così dal Ph al quale la precipitazione del calcio è ot-



timale. Secondo ricerche da me eseguite l'*optimum* di precipitazione non si ha che a cifre abbastanza ristrette di Ph: cioè tra 6 e 7.4 circa. Ho preferito quindi rendere più evidente la quantità di acido e di base da aggiungere, per mezzo di un indicatore. Questo deve per altro avere i seguenti requisiti: punto di viraggio prossima alla neutralità, viraggio netto, non influenza sull'ulteriore andamento della reazione. A questi requisiti risponde assai bene il rosso neutro, che adopero in soluzione un po' più concentrata di quanto è comunemente prescritto. La soluzione che uso consta di 0.1 gr. di rosso neutro sciolti in 150 cmc. di alcool a 96° e 150 cmc. di acqua.

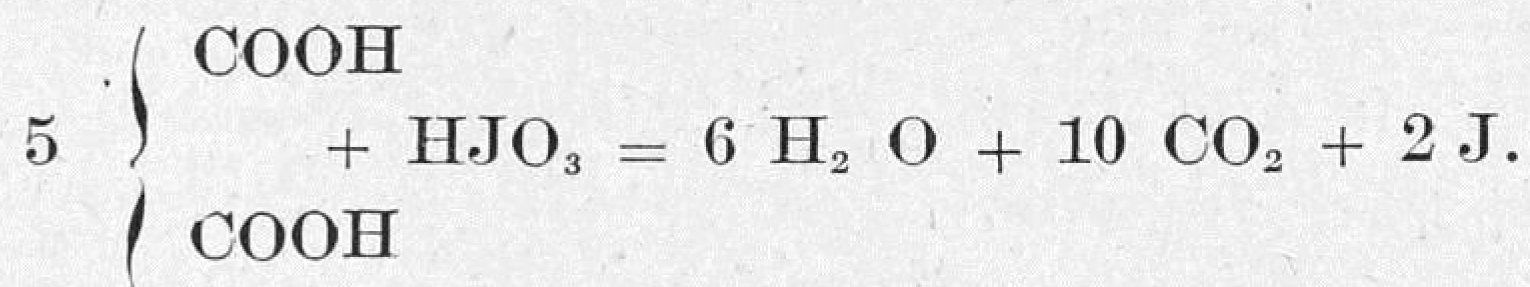
L'ossalato di calcio precipitato in questo modo forma grossi cristalli facilmente centrifugabili. Per la reazione ho adottato provette da centrifuga di forma un po' particolare. Hanno queste una capacità di almeno 20-25 cmc., un diametro di circa 2-5 cm. e sono alla loro estremità inferiore tirate a punta sottilissima senza rientranze brusche nè asperità del vetro. Questo deve essere duro (perchè non ceda calcio) e resistente alla temperatura. Nel miglior modo si comportano i vetri Pirex, di Jena e il cosidetto vetro verde da combustione; meno bene il vetro neutro di Murano.

La soluzione viene ora centrifugata: a 3000 giri al minuto bastano 3-4 minuti. L'ossalato è adesso quantitativamente raccolto nella punta affilata della provetta. Il liquido soprastante perfettamente limpido viene asportato. Questa operazione sempre difficile e che sempre presenta il pericolo che vada perso qualche frammento del precipitato, diviene facilissima e perfettamente sicura se si usa il piccolo dispositivo raffigurato qui accanto. Il piccolo capillare può essere facilissimamente ed in pochi minuti confezionato da chiunque anche non abbia alcuna pratica nel lavorare il vetro.

Il precipitato va ora lavato. Non bisogna però dimenticare che l'ossalato di calcio non è completamente insolubile in acqua. Su questa causa di errore nei micrometodi ha richiamato recentemente l'attenzione Mestrezat. Secondo Richards 100 cmc. di acqua a 25 gradi sciolgono mmgr. 0.68 di ossalato di calcio. Secondo lo stesso autore questo sale è viceversa praticamente insolubile in acqua contenente un po' di ossalato ammonico. Quindi la quantità un po' forte di liquido dal quale il calcio è stato precipitato (20 cmc. circa) non ha influenza perchè era presente ossalato ammonico in notevole eccesso. Occorre invece che il liquido di lavaggio che sarà successivamente adoperato e che per necessità di cose non potrà contenere ossalato, sia il meno possibile. Questo si otterrà pure avendosi un buon lavaggio nel modo seguente: con una pipetta da due cmc. a punta bene affilata, si proietta con forza direttamente contro il precipitato circa mezzo cmc. di liquido. Se il precipitato è stato colpito dal piccolo getto, esso si distacca immediatamente dalla parete della provetta suddividendosi finemente. Il liquido residuato nella pipetta si fa ora colare lungo le pareti di vetro. In nessun caso è consigliabile di smuovere il piccolo precipitato con una bacchetta di vetro o simili. Ora si ricentrifuga, si asporta il liquido di lavaggio come è stato detto sopra e si ripete l'operazione per due o tre volte, ed in ogni caso fino a che il precipitato non sia completamente bianco ed il liquido soprastante completamente incolore. Operando così la quantità di liquido di lavaggio non supera mai i 4-6 o al massimo 8 cmc. Se come liquido di lavaggio ha servito acqua distillata pura od ammoniacale, la quantità di ossalato disciolta sarà assai piccola che comporterà cifre oscillanti da 3 a 6 centesimi di mmgr. Ma siccome assai piccola è pure la quantità di sangue adoperata così questo errore viene proporzionalmente moltiplicato: se per esempio la quantità di sangue in determinazione è di 1 cmc. la quantità di ossalato disciolto per 100 cmc. sarà di 3-6 mmgr., equivalenti a circa 1-2 mmgr. di calcio %. Errore come si vede di molto troppo elevato. Bisogna quindi ricorrere per il lavaggio ad un altro liquido nel miglior modo all'alcool. In questa sostanza l'ossalato di calcio può considerarsi praticamente insolubile mentre solubilissimo è l'ossalato d'ammonio. Fiocchetti di albumina, ecc., non sono però soluti e quindi asportati dall'alcool. Fatto questo che dato il tipo di titolazione cui ricorro non ha importanza, ma che invece ne avrebbe molta nella titolazione al permanganato. È forse per questa ragione che nessun autore eseguisce il lavaggio con alcool; tutti però incorrono nel surricordato grave errore. Asportata l'ultima acqua di lavaggio si passa alla

Titolazione. — Ho cercato di sfruttare a questo scopo la reazione mutua tra acido ossalico ed acido jodico. Scoperta nel 1845 da Millon questa reazione è rimasta per lunghissimo tempo quasi dimenticata; solo ultimamente è stata fatta oggetto di nuovi studi per opera di Lèmoine prima, poi di Rosenthaler.

La reazione avviene secondo l'uguaglianza:



$$5 \left\{ \begin{array}{l} COOH \\ \\ COOH \end{array} \right. + HJO_3 = 6\ H_2\ O + 10\ CO_2 + 2\ J.$$

Lasciata a sè stessa decorre in tempo lunghissimo, tanto lungo che occorrono mesi per poterla qualitativamente apprezzare. Quantitativamente non è ultimata ancora dopo anni. La reazione per altro può essere accelerata prima e principalmente dal calore, secondo dalla luce, terzo da catalizzatori.

A temperatura di ebullizione la reazione è pressochè quantitativamente terminata in capo a 15 minuti. Almeno finchè si lavori con soluzioni normali o più concentrate. Fin qui i citati autori. Ho potuto però constatare che man mano la concentrazione dell'acido ossalico diminuisce, diminuisce anche la velocità di reazione. Operando con soluzioni N/200 ancora dopo più ore di ebullizione non solo la reazione non è quantitativamente terminata, ma nemmeno qualitativamente apprezzabile. Ho tentato di accelerare la reazione aggiungendo un catalizzatore: ho provata all'uopo tutta una serie di sali di metalli pesanti (rame, uranio, torio, platino, ecc.) senza ottenere nessun risultato apprezzabile. Egualmente nessun risultato ho ottenuto esponendo il liquido all'azione della luce solare, nè illuminandolo con un potente riflettore.

Viceversa se il liquido viene sopra-riscaldato intorno a 130 gradi (nel miglior modo all'autoclave) già dopo pochi minuti la reazione è quantitativamente terminata. Numerose ricerche e determinazioni mi hanno mostrato che in questo modo la reazione decorre in maniera strettamente stechiometrica.

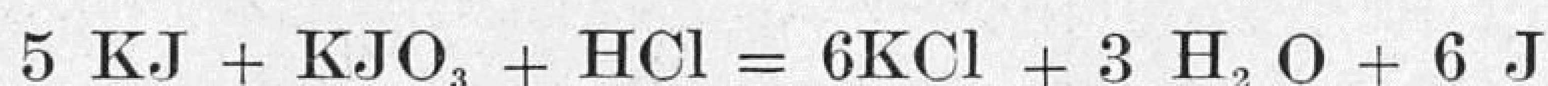
La reazione è assolutamente specifica per l'acido ossalico; nessun'altra sostanza che anche chimicamente si avvicini alla composizione dell'acido ossalico dà la reazione surricordata (Rosenthaler).

Io ho constatato che il sangue liberato per dialisi dall'acido ossalico non influisce affatto sul tenore in acido jodico di una soluzione. Uguale constatazione ho potuta fare per tutti i reagenti che entrano nella determinazione del calcio.

Come si può ora apprezzare la quantità di jodato bruciato?

Tre vie appaiono possibili: determinare gazanaliticamente la quantità di acido carbonico liberatasi; determinare pure gazanaliticamente o anche volumetricamente la quantità di jodio liberatasi; infine dosare la quantità di jodato rimasta. Evidentemente è la terza via quella di elezione.

Infatti se alla soluzione aggiungiamo acido e joduro di potassio in eccesso, per ogni grammo-molecola di acido jodico si mettono in libertà 6 grammo-molecole di jodio secondo l'eguaglianza:



$$5\ KJ + KJO_3 + HCl = 6KCl + 3\ H_2\ O + 6\ J$$

L'jodio si titola di ritorno secondo le regole usuali. Per potere eseguire questa titolazione è però necessario che sia stato prima allontanato tutto l'jodio sviluppatosi durante la reazione con l'acido ossalico. Questo non è difficile ad ottenersi giacchè l'jodio volatilizza intorno ai 60 gradi. Però data l'alta pressione che vigeva nell'interno dell'autoclave, l'jodio in parte è andato in soluzione. È quindi necessario prima di passare alla titolazione riportare per un certo tempo in un bagno maria bollente le provette contenenti la soluzione in esame. La eliminazione dell'jodio libero si ottiene più rapidamente se la soluzione travasata in un piccolo matraccio (lavare la provetta!) viene riscaldata direttamente.

Praticamente la titolazione viene condotta così: al piccolo precipitato di calcio lavato come è stato detto più su, si aggiunge acido solforico. Il calcio precipita come solfato e l'acido si rimette in libertà. Si aggiunge ora una quantità esattamente misurata di jodato di potassio N/200 (per esempio 3 cmc.) (più comodamente acido e jodio possono essere aggiunti insieme) e si porta all'autoclave a due atmosfere (134 gradi). Dopo 20-25 minuti la reazione è sicuramente terminata. Non potendo disporre di un autoclave si può meno comodamente, ma con eguale esattezza procedere così: la soluzione è travasata in una provettina di vetro ad alto punto di fusione (vetro verde da combustione). La provetta saldata alla sofferia e avvolta in un pezzetto di carta di amianto, è riscaldata o in una stufa a secco o direttamente su di una piccola fiamma. Dopo 20 minuti circa si taglia (con prudenza!) la punta di vetro e si procede come segue.

Si immerge per 30-40 minuti la provetta in un bagnomaria bollente, oppure se ne travasa quantitativamente il contenuto in un piccolo matraccio (da 25-50 cc.) e lo si porta all'ebullizione sia per riscaldamento diretto, sia indiretto secondo Bang, facendo gorgogliare nella soluzione una corrente di vapore. Operando in questo modo bastano 5-10 minuti. Quando il liquido è raffreddato vi si aggiungono 3-4 goccie di salda d'amido: la soluzione deve restare perfettamente incolora: se assume il più lieve tono bleu, è segno che l'jodio non è completamente evaporato e si deve riportare all'ebullizione per qualche minuto. Dopo l'indicatore si aggiungono ancora 2 cc. di joduro di potassio al 5 %. L'jodio si libera immediatamente attribuendo una bella colorazione bleu alla soluzione: dopo 5 minuti si titola fino ad incoloro con tiosolfato o meglio con acido arsenioso N/200.

La soluzione di joduro di potassio deve essere assolutamente incolora e tale deve restare dopo aggiunta di salda d'amido. Se essa contiene la più piccola traccia di jodio libero non è adoperabile. Questa soluzione è aggiunta in grande eccesso: primo perchè la presenza di joni joduro rendono più sensibile la reazione della salda d'amido (Traedwell), secondo perchè l'joduro si oppone fino ad un certo punto, alla evaporazione dell'jodio (Bang).

La soluzione di salda d'amido va preparata nel modo seguente: 1 grammo di amido solubile è impastato il più intimamente possibile con poche goccie di acqua fredda in un grande bicchiere, nel quale si versano poi a bollore ed il più rapidamente possibile 100 cc. di cloruro di potassio saturo. Alla

soluzione si aggiunge ancora un 5 % di acido fenico e quindi si filtra in piccole bottigliette di una capacità di 10-20 cc. circa. Queste si immergono per un paio d'ore in un bagnomaria bollente e vengono poi tappate con buoni sugheri (sterilizzati alla fiamma) e paraffinate. In questo modo preparata la salda d'amido si conserva indefinitamente. Peraltro ogni boccetta dopo stappata non dura più di 10-15 giorni. La salda deve con la più piccola quantità di jodio dare colorazione nettamente bleu e dal bleu si deve passare all'incoloro senza punti di transizione. Quando viceversa man mano si titola si ottengono tutta una serie di tonalità cromatiche dal bleu violaceo al rosa e all'incoloro, la salda non è più adoperabile.

Come liquido di titolazione possono servire altrettanto bene il tiosolfato o l'acido arsenioso. Ma il tiosolfato si altera assai facilmente e non solo quindi la soluzione N/200 va preparata fresca per ogni determinazione, ma le stesse soluzioni madre N/10 e N/1 non hanno che breve durata e vanno spesso rifatte e controllate. Viceversa la soluzione di acido arsenioso se N/10 è di durata indefinita, se N/200 dura sempre almeno un mese; inoltre con questa soluzione il punto di viraggio è ancora più netto che col tiosolfato. È perciò che di regola preferisco l'acido arsenioso benchè con esso la titolazione vada condotta un po' più lentamente. La soluzione N/10 di acido arsenioso si prepara sciogliendo in un litro d'acqua gr. 4,948 di anidride arseniosa purissima, 5 cc. di questa soluzione diluiti a 100 con una soluzione contenente gr. 10,5 di fosfato dissodico (sale di Sörensen) e un cc. di acido cloridrico concentrato % dànno la desiderata soluzione N/200. (L'aggiunta di un alcali ha, come è noto, lo scopo di neutralizzare l'acido jodidrico che si forma durante la titolazione).

La soluzione acida di jodato di potassio si prepara diluendo 5 cc. di soluzione N/10 di questo sale a cento cc. con acido solforico al 20 % (in volume). La soluzione N/10 si ottiene sciogliendo gr. 3,5667 di KJO_3 purissimo in un litro d'acqua; è questa la soluzione più facile ad ottenersi e più stabile; servirà quindi a controllare le altre soluzioni titolate.

Il liquido d'estrazione consta di un gr. di cloruro d'uranio e 0,8 cc. di acido cloridrico concentrato sciolti in un litro di cloruro di potassio saturo.

Calcolo. — Come si ricava dalle eguaglianze più su riportate la differenza fra jodato aggiunto e acido arsenioso adoperato in cc. e moltiplicata per 1,2 dà in decimi di mmgr. il calcio presente nel materiale adoperato.

I vantaggi di questa titolazione sono i seguenti:

viraggio nettissimo, di constatazione sicura ed oggettiva;

possibilità di lavorare con soluzioni N/200, cosa che non è possibile fare col permanganato;

maggiore sensibilità della reazione anche a parità di normalità:

(Ca mmgr. 0,1 = $KMnO_4$ N/200 cc. 1; $AS_2\ O_3$ N/200 cc. 1,2)

assoluta specificità della reazione che quindi non viene turbata da piccole impurità inglobate dal precipitato;

assoluta costanza dei risultati;

stabilità quasi indefinita delle soluzioni.

Prima di elaborare questo metodo di titolazione ricorrevo al seguente che credo opportuno di pure descrivere brevemente giacchè è capace di dare risultati buoni, migliori di quanti sono ottenibili con la comune titolazione al permanganato, se pure inferiori a quelli che si hanno con la tecnica ora adottata.

Al precipitato sciolto per aggiunta di mezzo cc. di acido solforico 1:2 si aggiunge un eccesso esattamente misurato di permanganato (per esempio 3 cc.). La provetta viene immersa ora per un minuto (preciso!) in un bagnomaria bollente. (La soluzione deve conservare un colore rosa, se questo non si verifica bisogna aggiungere dell'altro permanganato). La soluzione viene rapidamente raffreddata. Vi si aggiungono 2 cc. di joduro di potassio al 5 %. Secondo la eguaglianza:



$$2\ KMnO_4 + 10\ KJ + 16\ HCl = 12\ KCl + MnCl_2 + 8\ H_2O + 10\ J$$

si mette istantaneamente in libertà una quantità di jodio corrispondente alla quantità di permanganato non adoperata. Si aggiunge qualche goccia di salda d'amido e si titola come sopra.

La differenza tra permanganato e acido arsenioso adoperati espressa in cc. dà direttamente in decimi di mmgr. la quantità di calcio presente.

Operando in questo modo si ha pure il vantaggio della più netta titolazione jodometrica; si può ricorrere a soluzioni N/200, si opera in modo più costante che nella comune titolazione al permanganato. Non si è però al riparo dell'azione riducente di impurità; si ha a che fare con soluzioni instabili; si ha sensibilità minore che nel metodo precedente.

Quest'ultimo è sempre ed in modo assoluto da preferire. La determinazione va sempre eseguita per controllo su due campioni. La differenza massima consentita fra l'uno e l'altro è di cc. 0,02 di acido arsenioso N/200. Dalle cifre ottenute vanno naturalmente detratte quelle eventualmente rilevate in una prova in bianco.

Controllo. — Mi sono servito a questo scopo di una soluzione così preparata: del sangue di bue laccato per aggiunta di acido cloridrico è stato dializzato contro acqua distillata lievemente acidulata con HCl, fino a non contenere più affatto calcio (v. R. Loeb). L'assenza del calcio è stata controllata su di un forte campione del sangue medesimo. Questo è stato poi liberato dall'acido cloridrico per ulteriore dialisi contro acqua distillata pura. A 90 cc. di tale soluzione è stata aggiunta una quantità esattamente pesata di calcio (10 mmgr.). Più quantità di ferro e di magnesio presso a poco corrispondenti a quelle del sangue normale. Infine il Ph è stato portato a 7,35 (Ph medio del sangue) per aggiunta di 5 cc. di una soluzione tampone di fosfato m/15. La soluzione è stata poi portata a 100 cc. In questa soluzione è stato dosato il calcio col mio metodo e con quelli di De Waard e Krammer e Tisdall (metodi completi).

I risultati sono riportati nella tabella seguente:

Krammer e Tisdall	De Vaard	NUOVO METODO			
		Semi-micrometodo		Micrometodo	
		Titol. con $KMnO_4$	Titol. con KJO_3	Titol. con $KMnO_4$	Titol. con KJO_3
10.7	10.2	10.0	10.0	9.7	9.8
10.9	9.8	10.9 (?)	10 0	9.4	9.8
11.0	9.6	10.1	10.1	9.9	9.9
10.8	10.3	9.7	9.9	9.5	10.0
10.5	10.5	10.3	9.8	10 2	10.1
10.7	10.4	10.3	9.8	10.1	9.6
10 4	9.5	10.2	10.0	9.7	9.7
10.8	9.7	10.2	10.0	9.7	9.8

Per il metodo di Krammer e Tisdall è stato impiegato per ogni determinazione cc. 2 di sangue. Per il metodo di De Waard cc. 1,5. Nel semi-micrometodo cc. 1,5 e nel micrometodo circa cc. 0.4.

La quantità di calcio effettivamente presente era di mmgr. 10 %.

***

Come si può vedere dalla tabella il metodo di Krammer e Tisdall dà cifre alquanto troppo alte, probabilmente per la precipitazione di parte del magnesio.

Il metodo di De Waard dà buoni resultati benchè un po' oscillanti probabilmente per ragione della imperfetta titolazione al permanganato.

Il metodo mio dà risultati eccellenti come semi-micrometodo e con titolazione con jodato. Risultati un po' meno buoni nella titolazione al permanganato ed, in ragione della piccola quantità di materiale usato, come micrometodo. Risultati però ancora assai bene adoperabili.

Vorrei peraltro che tanto il micrometodo come la titolazione con permanganato e joduro di potassio, fossero considerati come tecniche d'eccezione e di necessità, ma che abitualmente fosse usato quello che indico come semi-micrometodo colla titolazione con jodato.

Si potrà osservare che la determinazione così eseguita è piuttosto laboriosa; ma d'altra parte può essere interrotta in ogni momento; ma in nessun punto è di difficile o delicata esecuzione; in ogni caso poi la maggior lunghezza del procedimento è ripagata da risultati più precisi, sicuri ed attendibili. D'altronde la determinazione della calcemia non ha, al giorno di oggi, valore pratico; ne ha bensì uno notevole scientifico. Quindi mentre non c'è affatto bisogno di determinazioni rapide è necessario che queste siano per quanto possibile esatte; meglio infinitamente poche ricerche ben condotte che migliaia, che diano scarso affidamento.

RIASSUNTO DELLA TECNICA DI DOSAGGIO DEL CALCIO.

Soluzioni necessarie:

1) Cloruro di uranile gr. 1., HCl concentrato cc. 0,8, soluzione satura di KCl q. s. per 1000 cc.

2) Rosso neutro gr. 0,1, alcool a 96° cc. 150, acqua distillata cc. 150.

3) Soluzione satura di ossalato di ammonio.

4) Ammoniaca concentrata.

5) Acido acetico glaciale.

6) Alcool a 96°.

7) Soluzione N/200 di jodato di potassio (da prepararsi da una soluzione N/10 del medesimo sale. Questa si prepara sciogliendo gr. 3,5667 in un litro d'acqua).

8) KJ 5 %.

9) Salda d'amido 1 % in KCl saturo + Acido fenico 5 %.

10) Soluzione N/200 di acido arsenioso (da prepararsi da una soluzione N/10, diluendo questa con acqua distillata contenente cc. 1 di acido cloridrico concentrato e gr. 10,5 di fosfato disodico (sale di Sörensen); la soluzione N/10 si ottiene sciogliendo gr. 4,948 di anidride arseniosa in un litro d'acqua).

Ricorrendo alla seconda titolazione invece della soluzione 7) occorrono le seguenti:

11) $KMnO_4$ N/200 (da prepararsi da una soluzione N/10).

12) Acido solforico 1:2.

Invece della soluzione 10) si può ricorrere alla seguente:

13) Tiosolfato N/200 (da prepararsi da una soluzione N/10).

Le soluzioni dal n. 1 al 10 sono stabili. Le soluzioni invece 11 e 13 vanno ripreparate di frequente. È bene che tutte le soluzioni, ma in modo particolare, quelle n. 1 e 12 siano conservate in bottiglie di vetro duro od in mancanza in bottiglie paraffinate. La soluzione n. 3 va filtrata ogni volta prima dell'uso.

Dosaggio - Micrometodo. — Gr. 0,3-0,5 di sangue assorbiti su di un cartoncino e subito pesati, sono portati in una provetta da centrifuga e coperti con 5-6 cc. della soluzione n. 1. La provetta è immersa in acqua calda. Dopo un'ora si estrae il cartoncino e lo si lava con 3-5 cc. della medesima soluzione. In mancanza di bilancia di torsione la medesima quantità di sangue può essere prelevata con una pipetta esattamente calibrata. Il sangue trattato come sopra viene poi filtrato attraverso un piccolo batuffolo di ovatta poco compressa.

Semi-micrometodo. — In un palloncino tarato a 50 cc. ed asciutto sono versati p. es. 45 cc. (esattamente misurati) di soluzione n. 1 e 2-3 goccie di alcool octilico. Si porta alla marca con sangue appena prelevato. Si mescola; si immerge in acqua che si porta a bollore e si filtra. La prima porzione del filtrato si getta via; del successivo due aliquote eguali (p. es. 15 cc. ciascuna) sono portate in due provette da centrifuga.

Si aggiunge ora in ogni provetta 3-4 goccie di rosso neutro; poi 1 cc. di soluzione n. 3, poi ammoniaca fino a colorazione gialla, poi acido acetico

fino a colorazione rosa. Si immerge per 5 minuti in acqua bollente. Si centrifuga; si lava 3 volte per centrifugazione con alcool. Dopo asportato l'ultimo liquido di lavaggio si aggiungono esattamente misurati 3 cc. di soluzione n. 7 e si porta in autoclave a 2 atmosfere per 20-25 minuti. Si tolgono le provette e si immergono per 30-40 minuti in bagnomaria bollente, oppure se ne travasa il contenuto in un palloncino e lo si porta all'ebullizione (per 5-10 minuti) sia per riscaldamento diretto, sia indiretto. Dopo raffreddamento si aggiungono 3 goccie di salda d'amido, 2 cc. di soluzione n. 8 e si titola con soluzione n. 10 o 13 fino a scoloramento completo.

Calcolo. — La differenza fra soluzione di jodato adoperata ad acido arsenioso aggiunto, espressa in cc. e moltiplicata per 1,2 dà la quantità di calcio in decimi di mgr. presente nella quantità di sangue messa in lavoro.

Volendo ricorrere alla titolazione al permanganato, al precipitato lavato si aggiunge mezzo cmc. di acido solforico, poi tre cmc. (precisi!) di soluzione n. 11. La provetta viene ora immersa per 1 minuto (preciso!) in un bagnomaria bollente. Si raffredda poi rapidamente, si aggiungono ancora 2 cmc. di joduro di potassio e 3-4 goccie di salda d'amido, e si titola di ritorno come sopra.

La differenza fra quantità di permanganato aggiunto e acido arsenioso N/200 adoperato, espressi in cmc., dà direttamente in decimi di mmgr. la quantità di calcio presente.

RIASSUNTO GENERALE.

La determinazione del calcio va eseguita sempre su sangue totale.

La calcemia di un soggetto deve essere indicata dalla media di più determinazioni eseguite su sangue prelevato in giorni diversi a paziente digiuno ed a riposo.

Tutti i metodi per il dosaggio del calcio nel sangue presentano gravi cause di errore; le principali, comuni a tutti, sono: la asportazione di parte del precipitato durante il lavaggio eseguito con acqua pura, od ammoniacale; la titolazione al permanganato che per i numerosi inconvenienti che presenta mal si presta a micro-determinazioni.

I risultati relativamente migliori si ottengono col metodo di De Waard.

Col metodo di Krammer e Tisdall si ottengono valori alquanto troppo alti per precipitazione di parte del magnesio.

Il metodo di Clark e quelli che precipitano il calcio direttamente dal siero (tecniche semplificate di De Waard e Krammer e Tisdall) danno valori assolutamente non attendibili.

Il nuovo metodo che propongo soffre di minori cause di errore ed è capace di resultati più esatti.

BIBLIOGRAFIA.

1. BANG. *Mikromethoden, ecc.* München, 1922.
2. BLAIR-BELL. The British Med. J., aprile 1907.
3. CONDORELLI. Arch. di Pat. e Clin. Med., vol. V, pag. 185, 1926.
4. ID. Arch. di Farm. Speriment. e Sc. aff., 1925.
5. CLARK. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., vol. 17, pag. 136, 1919-1920.
6. ID. Journ. of Biol. Chem., vol. 43, pag. 89, 1920.

7. De Waard. Bioch. Zeit., vol. 97, pag. 176, 1919.
8. Id. Ibid., pag. 186, 1919.
9. Fabre. Compt-r. d. l. Soc. de Biol., vol. 91, pag. 1127, 1924.
10. Feigl e Powelka. Mikrochemie, anno II, pag. 85, 1924.
11. Greenwald. Journ. of Biol. Chem., vol. 21, pag. 61, 1915.
12. Hamburger. Zeit. f. Physikal. Chem., 69, 663, 1909.
13. Howland, Haesler e Mc Mariott. J. of Biol. Chem., 24-18, 1916.
14. Jansen. Zeit. f. Physiol. Chem., 101-176, 1918.
15. Krammer e Tisdall. J. of Biol. Chem., vol. 47, pag. 475, 1921.
16. Id. Id. Ibid., vol. 48, pag. 223, 1921.
17. Krüger. Zeit. f. Physikal. Chem., 16-445, 1892
18. Lamers. Zeit. f. Geburstli. u. Gynaek., 71-392.
19. Lemoine. Bull. d. la Soc. de Chem., vlo. 25, pag. 454, 1919.
20. Id. Compt-r. d. l'Académie d. Sc., vol. 171, pag. 1094, 1920.
21. Loeb R. J. of Gen. Physiol., vol. 7, pag. 453, 1924.
22. Loeb R. e Nichols. Proc. of Soc. exp. Biol. a. Med., vol. 22, pag. 275, 1925.
23. Mandel e Steudel. *Minimetrische Methoden, ecc.* Berlin und Leipzig, 1924.
24. Marzocco. Compt-r. d. l. Soc. d. Biol. Paris, vol. 85, pag. 690, 1921.
25. McCruden. J. of Biol. Chem., 7-89, 1909.
26. Mestrezat. Bull. d. l. Soc. d. Chem. Biol., vol. 5, pag. 265, 1923.
27. Millon. Ann. d. Chémie et de Physique, vol. 13, pag. 29, 1845.
28. Obeneveau e Boussou. Compt.-r. d. l'Ac. d. Sc., vol. 177, pag. 1296, 1923.
29. Richards. Zeit. f. anorg. Ch., 28, 85, 1901.
30. Id. Ibid., 28, 71, 1901.
31. Richter-Quittner. Bioch. Zeit., vol. 114, pag. 58, 1921.
32. Rona e Kleinmann. Ibid., vol. 137, pag. 157, 1923.
33. Rona e Melli. Ibid., vol. 166, pag. 242, 1925.
34. Rona e Takahashi. Ibid., vol. 31, pag. 336, 1911.
35. Rosenthaler. Zeit. f. a. Chem., vol. 22, pag. 219, 1922.
36. Traedwel. *Chimica analitica*, vol. II, pag. 681-82. Vallardi. Milano, 1924
37. Vorhoeve. Bioch. Zeit., 30-195, 1911.
38. Wright. Citato da Vorhoeve.

III.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma
Direttore: A. Dionisi.

Gli effetti dell'asportazione delle capsule surrenali nel coniglio sui vasi e sui principali sistemi organici

per il dott. Filippo Guccione, aiuto.

(*Continuazione — Vedi Fasc. 9*).

Per le presenti ricerche ho utilizzato conigli giovani, e per quanto mi è stato possibile non solo della stessa razza, ma anche della stessa nidiata. Quest'ultima circostanza mi ha obbligato a rinunziare ad averli tutti dello stesso sesso.

Gli animali sono stati divisi in cinque gruppi:

Primo gruppo: Comprende cinque conigli: 4 biscapsulati in due tempi e trattati successivamente con iniezioni endovenose di adrenalina al millesimo

— in genere tre gcc. pro dose e a giorni alterni —; uno emiscapsulato e trattato successivamente come i precedenti.

Secondo gruppo: Comprende 4 conigli: due biscapsulati in due tempi; due emiscapsulati. Tutti e 4 furono sottoposti alla somministrazione per via orale di colesterina in emulsione oleosa (olio di oliva) alla dose quotidiana di trenta cengr.

Terzo gruppo: Comprende un solo coniglio emiscapsulato e trattato con somministrazione quotidiana di colesterina e a giorni alterni di adrenalina seguendo le stesse modalità che per i precedenti conigli.

Quarto gruppo: Comprende due conigli: uno biscapsulato e uno emiscapsulato; nessun ulteriore trattamento.

Quinto gruppo: Comprende due conigli normali: uno trattato con adrenalina e uno con colesterine, così come gli altri animali.

Per la tecnica operatoria non ho seguita quella adoperata da Biedl consistente nella esteriorizzazione preventiva dei surreni, ma ho preferito, con qualche lieve variazione, la via dorso-lombare, così come hanno fatto molti altri ricercatori.

A destra si pratica un'incisione a cominciare dal bordo inferiore dell'arcata costale e si prolunga in basso per 4,5 centm.; a sinistra si può incominciare a un centim. al disotto del bordo costale.

Incisa la cute, il sottocutaneo e l'aponevrosi lombare, lungo il margine anteriore dei muscoli dorso-lombari, si cade sul quadrato dei lombi.

Si pratica una doppia legatura del fascio nervo-vascolare che decorre sullo stesso e s'incide il muscolo nello spazio compreso tra le due legature; si scopre in tale modo il rene, che delicatamente viene spostato in basso. Così facendo si esteriorizza la capsula che si mette bene in evidenza.

Si dissocia cautamente con due pinse adatte il connettivo lasso che l'avvolge, avendo cura di risparmiare i grossi tronchi venosi circostanti; si passa un laccio sul peduncolo vascolare e si asporta.

Se rimangono frammenti di capsula si schiacciano con una robusta pinza e poscia si asportano con un'altra pinza più piccola.

Si procede alla sutura dei vari piani incisi.

L'atto operativo non è privo di difficoltà; infatti parecchi animali sono morti per emorragia durante l'atto operativo. Comunque dopo che si acquista la dovuta pratica si ottengono buoni risultati.

Tutti gli animali biectomizzati sono stati operati prima a destra; per altro avendo adottato tale criterio anche gli emiectomizzati furono operati dallo stesso lato.

Ho creduto di eseguire in primo tempo la emiectomia destra, cioè quando l'animale era nelle migliori condizioni di resistenza, perchè notoriamente più difficile. Niente narcosi.

Il secondo intervento venne sempre eseguito a distanza di 20-30 giorni dal primo come sarà detto dettagliatamente nel protocollo delle esperienze.

Nella più parte degli animali ho eseguita la conta dei gl. rossi e bianchi

e ho determinato la formula leucocitaria. Per il dosaggio dell'emoglobina ho usato l'emoglobinometro di Sahli col prisma colorato della Casa Ellige (1).

***

Riassumendo i risultati di questa prima serie di esperienze si ha:

Dei cinque conigli impiegati 4 furono biectomizzati, uno emiectomizzato.

La biectomia fu eseguita in due tempi: il tempo interposto tra il 1° e 2° intervento fu rispettivamente di giorni 25-23-30-30.

Gli animali sopravvissero alla biectomia rispettivamente 3-7-30 giorni; il 4° fu sacrificato dopo 97 giorni.

Nel 1°-2° con. non si rinvennero nè residui di capsule surr., nè caps. accessorie; nel 3°-4° con. una capsula surr. accessoria lungo la cava inferiore. In quest'ultimo si determinò inoltre una considerevole ipertrofia di un frammento della caps. destra rimasto durante l'atto operativo. Tale frammento supera in peso quello di una capsula normale di un coniglio della stessa età e dello stesso peso.

Nel con. emiectomizzato la caps. sin. è manifestamente ipertrofica.

Così può dirsi che la massima durata di vita si ebbe in quei conigli nei quali si determinò una ipertrofia di un frammento residuato durante il primo intervento o di capsule surrenali accessorie. Va ricordato inoltre che questi ultimi con. subirono la 2ª asportazione a distanza di tempo maggiore dei primi due.

Tutti e cinque ebbero somministrata adrenalina al millesimo per via endovenosa. La quantità totale fu rispettivamente di mgr. 0,30-0,90-3,70-7,65-2,25.

Il peso di tutti crebbe dopo il 1° intervento. Nei biectomizzati diminuì dopo il 2° intervento fino alla morte. Fa eccezione il 4° per le ragioni suddette.

Nei vari organi esaminati si osservarono le seguenti alterazioni:

Ipofisi: Nei biectomizzati si notò una notevole prevalenza delle cellule cromofile.

Nel 1° e nel 3° intensa iperemia; nel 1° talmente intensa da aversi atrofia di gruppi di cellule. Nel 4° oltre all'aumento delle cellule cromofile si rilevò infiltrazione grassa di gruppi di cellule e dello stroma e presenza di sostanza colloide.

In complesso è da ammettere una perfetta attività funzionale. Va notato per altro l'assenza totale di figure di cariocinesi.

Il peso fu rispettivamente di cgr. 6-4-3-3-3.

La tiroide si rinvenne costantemente funzionante nei primi 4; scarsamente nel 5°.

Il timo è ben conservato nei primi tre e nel 5°; con segni di atrofia nel 4°. Scarsi i corpuscoli di Hassal ad eccezione del 3° e del 5° coniglio.

Nel 4° con. presenza di granuli di pigmento nel protoplasma di alcune cellule nei corpuscoli di Hassal. Sempre nello stesso con. come fatto degno di

(1) Per economia di spazio, vengono riportate solo le conclusioni di ogni gruppo di esperienze. I protocolli dei cinque gruppi di esperienze sono inseriti negli estratti consegnati all'Autore. (*Nota della Direzione*).

nota si rilevò la presenza di accumuli di linfociti in vasi venosi e linfatici. Ciò è importante perchè starebbe in appoggio alla teoria dualistica dell'embriogenesi del timo sostenuta da Hammar e da altri.

Nei due primi si nota ancora intensa iperemia; nel 1° anche emorragie.

La reazione da parte degli elementi del reticolo è scarsa in tutti e cinque i conigli.

Il peso fu rispettivamente di gr. 2,27-1,80-1,40-2.

Nel miocardio del 2°-3°-4° con. si rinvennero focolai di miofibrosi del tutto paragonabili alla miofibrosi di Dehio; nel secondo inoltre degli infiltrati che per i caratteri morfologici degli elementi cellulari si accostano ai così detti « noduli di Aschoff ». Scarsi infiltrati si osservano anche nel 1° coniglio.

Negli altri con. nessuna alterazione: peso rispettivamente gr. 4-3,35-4,50-7-3,90. Solo nell'aorta del 2° con. si rinvennero focolai di necrosi della media nella porzione ascendente. Poichè tale coniglio ebbe somministrati appena 0,90 mgr. di adrenalina è da presumere che tali alterazioni siano legate com'è noto all'azione tossica dell'adrenalina.

Notevole la presenza di focolai di infiltrazione nel fegato del 4° coniglio. Tali elementi del tipo linfoblastico sono con molta verosimiglianza da mettere in rapporto con processi di moltiplicazione degli endoteli dei capillari.

Nel terzo poi si rinvengono accumuli di cellule nella compagine di lobuli. Tali accumoli sono costituiti da cellule del tipo linfoide, da leuc. a n. polimorfo, da elementi immaturi del tipo emocitoblastico così da permettere di classificarli come focolai mieloidi.

La reazione delle cellule di Kupffer è sempre scarsa o assente.

L'apparato linfatico della milza è ben sviluppato; in modo considerevole nei tre ultimi conigli.

In tutti e cinque attivi segni di fagocitosi da parte degli elementi cell. dell'apparato R. E.

Nel 4° con. presenza di veri focolai mieloidi nei seni intermediari caratterizzati dalla pres. di leuc. a n. pol. pseudo-eosinofili, da elementi simili a promielociti, e da gl. rossi nucleati.

Solo nel primo si nota intensa iperemia ed emorragie.

Nei reni nessuna particolare alterazione.

Nel testicolo (1°-3°-5°) con. si nota: scarsi spermatozoi maturi nel 1°; totale mancanza di essi negli altri due. Nessuna modificazione a carico delle cellule interstiziali.

Nel 2°-4° con. (fem.) si nota aumento di volume da parte delle cellule interstiziali dell'ovaia, specie nel 4°.

Nei follicoli linfatici si nota in misura varia una netta iperplasia dei follicoli, segnatamente nel 3°-4°-5° con.

Attivi segni di reazione da parte degli elementi cellulari dell'apparato R. E. specie dei seni e dei cordoni intermediari, meno dei follicoli; l'aumento a volte è talmente imponente da ricordare le alterazioni della milza nella malattia di Gauchet.

Nei seni intermediari del 1°-4° con. si rinvengono accumuli di pseudo-eosi-

nofili e di elementi simili a mielociti, così da far sospettare una incipiente formazione di tessuto mieloide.

Le due capsule surr. accessorie constano di solo corticale.

Nella capsula surr. rigenerata del 4° con presenza di cellule pseudo-eosinofile mono- e polinucleate, granulose o no, raccolte in piccoli accumoli nei capillari.

La capsula sin. del 5° con è nettamente ipertrofica.

In tutti e cinque i conigli il midollo è perfettamente funzionante. Si nota inoltre modica reazione da parte degli elementi del reticolo.

Nel 1°, 2° e 3° coniglio si notano inoltre alterazioni deg. a carico dei megacariociti e un aumento numerico degli stessi.

Per quanto riguarda il sangue può dirsi quanto segue: Le ricerche riguardano gli ultimi quattro conigli. I valori ottenuti vanno considerati non rispetto ai valori normali dei conigli sani, ma solo comparativamente alle cifre ottenute nelle determinazioni fatte dopo il 1° e il 2° intervento e tra i biscapsulati e l'emiscapsulato.

Nel 1° coniglio (2° del prot.) l'Hb. aumenta di poco nei giorni successivi all'emiscapsulamento e più immediatamente dopo il 2° intervento. Dopo pochi giorni torna ad abbassarsi, ma è da tener presente che l'animale sopravvisse ancora due giorni. I gl. rossi e bianchi diminuiscono.

Rispetto alla formula leucocitaria può dirsi che si ebbe un sensibile aumento dei linf. picc. e dei monociti e una modica diminuzione dei pseud. eosin. Le variazioni degli eos. e dei bas. sono incerte.

Nel 2° con. (3° del prot.) dopo il 2° intervento si ebbe un sensibile aumento dell'Hb.

Dalla formula leuc. risulta un aumento dei linfociti in genere e una diminuizione dei pseud. eos.

Un identico comportamento si ebbe nel 3° con. (4° del prot.). L'aumento dei gl. bianchi va trascurato essendosi riscontrato all'autopsia un ascesso cronico.

Nell'emiscapsulamento il comportamento è a un dipresso come nei precedenti conigli dopo il primo intervento però è da tener presente che la formula leucocitaria fu eseguita solo una volta.

(Continua).

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1° Novembre 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. ANTONIO DIONISI.

Le modificazioni morfologiche dei globuli rossi nelle diverse specie di infezione malarica.

I granuli di Schüffner e le macchie di Maurer

per il prof. SALVATORE PASTORE
libero docente di patologia speciale medica nella R. Università di Roma.

Le alterazioni dei globuli rossi determinate dai parassiti della malaria che in essi si sviluppano furono oggetto di particolare studio per l'interesse che hanno non soltanto dal lato scientifico, nei riguardi dello studio del parassita della malaria, ma anche dal lato pratico, perchè alcune di esse costituiscono delle caratteristiche specifiche di una determinata specie di parassiti e quindi rappresentano dei peculiari caratteri differenziali dei tre tipi morfologici di ematozoari.

Le più comuni fra queste alterazioni riguardanti la forma e il volume dei globuli rossi vanno così distinte:

Rigonfiamento e decolorazione delle emazie: il globulo rosso infetto subisce un aumento di volume fino a tre o quattro volte più grande del normale

e diventa progressivamente pallidissimo, tanto che si riconosce appena per il suo contorno. Queste alterazioni si hanno d'ordinario nella infezione da pl. vivax.

Raggrinzamento del globulo rosso con modificazione di colore: questa alterazione ha la sua manifestazione più alta nei *globuli ottonati* di Marchiafava e Celli, dovuti ad impiccolimento e raggrinzamento del globulo che prende il colore dell'oro vecchio (eritropicnosi), alterazione che va interpretata come una necrosi del globulo stesso e che si manifesta nelle febbri estivo-autunnali durante l'apiressia che precede l'accesso febbrile o dopo la somministrazione del chinino (Marchiafava e Bignami).

Scoloramento parziale del globulo rosso. Si osserva non raramente nella malaria estivo-autunnale ed è dovuto a che l'emoglobina si raccoglie attorno ai parassiti, specialmente a quelli con blocchetto di pigmento nero, mentre il resto del globulo rosso si vede scolorato e per lo più raggrinzato.

Frammentazione del globulo rosso. L'emazia parassitifera si divide in due (*schistociti parassitiferi*).

Tendenza all'agglutinamento delle emazie. È dovuta, secondo Bignami, ad una diminuita elasticità del discoplasma, la cui superficie diventa vischiosa e si ha particolarmente nelle febbri estivo-autunnali, in modo assai meno notevole nella infezione terzanaria e quartanaria.

Queste alterazioni, al pari dei movimenti ameboidi dei giovani parassiti, si rilevano in modo assai spiccato con l'esame del sangue a fresco, che da qualche tempo si va trascurando, ma al quale, come raccomanda il nostro Maestro Prof. Marchiafava, ogni medico deve essersi esercitato.

Intanto nel 1899 Schüffner descriveva le granulazioni nel globulo rosso invaso dal parassita della terzana benigna che portano il suo nome e presso a poco nello stesso anno Stephens e Christophers, e posteriormente Maurer nel 1902, mettevano in evidenza nei globuli rossi attaccati dall'ematozoario della terzana maligna la produzione di macchie speciali (macchie di Maurer) come nuove alterazioni endoglobulari, anche esse utilizzabili per la diagnosi differenziale dei diversi tipi di ematozoari.

I granuli di Schüffner e le macchie di Maurer secondo le opinioni dei diversi autori.

Perchè questo studio sui granuli di Schüffner e sulle macchie di Maurer potesse portare almeno a quei risultati pratici che sono nei nostri propositi, noi ci sforzammo di seguire un metodo rigoroso se non per risolvere, date le difficoltà insormontabili, come vedremo, che a ciò si oppongono, almeno per cercare di chiarire i diversi quesiti che nel loro insieme costituiscono la parte essenziale dell'argomento e cioè la comparsa di queste produzioni in rapporto alle fasi di sviluppo del parassita, la loro interpretazione e il loro significato e infine la specificità e il valore diagnostico che va ad esse attribuito.

L'ordine dianzi accennato noi seguiremo sia per quanto riguarda le nostre ricerche che più oltre dettagliatamente esporremo, sia per quanto si riferisce alle opinioni dei diversi autori che brevemente mi accingo a riassumere.

Quanto all'*epoca* della comparsa dei granuli di Schüffner, questo autore che per primo li descrisse, ritiene che nelle prime fasi di vita del plasmodio il contenuto del globulo rosso non presenta speciali modificazioni di struttura, ma, appena il parassita raggiunge la forma anulare, comincia ad apparire nel globulo rosso come un getto di granuli assai fini e delicati, i quali diventano più grossi col crescere del parassita stesso.

Anche Maurer ritiene che nei primi inizi la cellula ospite è inalterata, ma che, appena il parassita diventa più grande, il globulo sanguigno comincia a mostrare dei punti dapprima finissimi che diventano più grossi col crescere del parassita e contemporaneamente con l'ingrandimento del corpuscolo sanguigno.

Contraria alla opinione di Schüffner e di Maurer è quella di Leishman, quando egli dichiara di avere osservato in stadi assai giovani del parassita dei granuli più grandi di forma che in parassiti di maturità maggiore e Chatton, in opposizione alle opinioni dei precedenti autori e in conformità della tesi da lui sostenuta per la genesi di queste formazioni endoglobulari, afferma che egli ha riscontrato i granuli di Schüffner soltanto — e mai tanto regolarmente — negli stadi più avanzati delle emamebe.

Secondo le osservazioni di Brug, invece, i granuli di Schüffner si trovano non soltanto intorno ai parassiti adulti e semi-adulti, ma anche intorno a quelli giovani anulari e col crescere del parassita aumentano di volume fino al punto che può riuscire difficile distinguere le macchie dai granuli.

Per quanto riguarda la loro *genesi,* Schüffner non esclude in modo assoluto che la punteggiatura possa essere considerata come prodotto di eliminazione del parassita.

Maurer, invece, poichè la punteggiatura cresce non di numero ma solo di volume con lo sviluppo del parassita, e con l'ingrandimento del corpuscolo sanguigno, esclude che possa trattarsi di prodotti di eliminazione del parassita e sostiene che essa rappresenti una modificazione della struttura dello stroma del globulo rosso, in rapporto al suo ingrandimento.

Al contrario, Leishman afferma che essa non è che il risultato di modificazioni trofiche indotte dal parassita.

Chatton, invece, crede che le macchie rappresentino l'impronta impressa sul discoplasma del globulo dalle estremità dei pseudopodi dell'ematozoario, con i quali questo si appoggia sull'emazia durante la sua penetrazione endoglobulare, macchie le quali, sempre più numerose nel globulo invaso dal pl. vivax per l'accentuato ameboismo del parassita, sono unite fra loro da pseudopodi finissimi che formano come una falsa rete. I punti di tangenza e di intersezione delle macchie hanno la proprietà di impregnarsi fortemente di eosina più che le linee della stessa falsa rete e così sopratinti costituiscono, secondo Chatton, i granuli di Schüffner.

Maggiori consensi raccolse in verità l'opinione di Schaudinn che la punteggiatura di Schüffner sia costituita dalle sostanze colloidali nucleari del corpuscolo rosso non digerite dal parassita per la maggiore resistenza ai processi digestivi del plasmodio che presentano le parti del nucleo di fronte a quelle plasmatiche.

Anche le opinioni sulla *specificità* dei granuli di Schüffner e sul loro valore diagnostico non sono del tutto concordi, ma la maggior parte degli autori conviene nel ritenere che la punteggiatura di Schüffner rappresenta un elemento caratteristico e differenziale.

Schüffner, invero, afferma che, ad eccezione delle forme più giovani dei parassiti, le altre si distinguono per la punteggiatura della cellula ospite, la quale è caratteristica della terzana comune e nei casi dubbi decide per la diagnosi più che il numero delle spore.

Maurer non solo ammette la specificità della punteggiatura per il parassita della terzana comune, ma sostiene che essa rappresenti il fenomeno più costante e più preciso di tutte le caratteristiche differenziali finora note del pl. vivax e conclude assegnando ad essa lo stesso valore che hanno le semilune per il parassita delle febbri estivo-autunnali.

Anche Leishman non si limita a rilevare che la punteggiatura di Schüffner costituisce un elemento differenziale, ma che la stessa grandezza dei globuli sanguigni infetti e dei granuli di melanina, i movimenti ameboidi del parassita e il numero delle spore sono caratteri non facili a determinare e per i quali occorre un apposito esame.

L'importanza diagnostica delle granulazioni di Schüffner per la terzana benigna è messa in rilievo altresì da Brug e da Ziemann.

Invece Chatton ritiene che, mentre la presenza dei granuli di Schüffner nulla aggiunge alla certezza che già di sè danno i grandi schizonti anulari, d'altra parte non è possibile la differenziazione della forma vivax e praecox negli stadi giovani anulari dall'aspetto di queste stimmate globulari.

Contradittorie sono pure le opinioni relative alle macchie di Maurer.

Quanto all'*epoca* della loro comparsa, secondo alcuni, esse si trovano sia nella fase iniziale che in quella anulare del parassita, mentre, secondo Maurer, esse si presentano solo nei corpuscoli rossi occupati da forme anulari piuttosto grandi.

Waltherofer nota la regolarità con la quale nella cellula ospite del parassita della estivo-autunnale si rinvengono chiazze che somigliano a quelle che compariscono già nella primissima gioventù nel parassita della terzana, mentre Brug dichiara che non vi è difficoltà per la ricerca delle macchie di Maurer, purchè i parassiti non siano troppo giovani, ma abbiano raggiunto le dimensioni di un giovane parassita della terzana benigna.

Per quanto si riferisce alla loro *genesi,* Maurer fa osservare che, a differenza dei granuli di Schüffner, le macchie non si producono tutte in una volta, ma

una dopo l'altra e si presentano solo in globuli rossi alberganti parassiti anulari grandi e non in quelli con piccoli anelli, fatti che dimostrano, secondo Maurer, che le macchie sono in rapporto col parassita ed egli le considera come alterazioni di sostanza alla superficie del disco sanguigno, dovute al saldo impianto del parassita sul globulo, e perciò, invisibili o quasi quando il plasmodio è piccolo, esse diventano invece profonde con lo sviluppo del parassita stesso. Nella zona corrispondente alla macchia, il parassita, secondo Maurer, deve aver succhiato la emoglobina ed è alla perdita di emoglobina che egli attribuisce la colorazione rossa che assumono le macchie col metodo Romanowsky.

In opposizione alla opinione di Maurer, alla sua volta, Argutinsky, che riuscì a dimostrare nei corpuscoli rossi portanti semilune una punteggiatura analoga a quella della terzana benigna, giunge alla conclusione che bisogna considerare le macchie di Maurer come punteggiature e che le une e le altre sono dovute all'azione del parassita sull'intero eritrocito, con la sola differenza che la punteggiatura del globulo rosso nell'estivo-autunnale si colora più difficilmente di quella della terzana primaverile, ciò che può mettersi in rapporto col rigonfiamento dell'eritrocito in questa ultima e col suo raggrinzamento nell'altro caso.

Anche Waltherofer riconosce alla punteggiatura di Schüffner una maggiore affinità per la sostanza colorante di fronte a quella della estivo-autunnale, ma egli ritiene verosimile più di ogni altra la derivazione dalla emoglobina sia dei granuli di Schüffner che delle macchie di Maurer.

Brug, invece, è d'avviso che le macchie sono essenzialmente diverse dai granuli di Schüffner, mentre, secondo Schaudinn, gli uni e le altre rappresentano i residui nucleari del globulo rosso i quali, per la maggiore loro resistenza di fronte ai processi digestivi del plasmodio, precipitano sotto forma di conglomerati.

Ziemann, infine, conferma la osservazione di Maurer che le macchie, a differenza dei granuli di Schüffner, si producono una dopo l'altra, ma segue l'opinione di Schaudinn per quanto riguarda la genesi di queste formazioni.

Quanto alla *specificità* delle macchie di Maurer e al *valore diagnostico* da attribuire alla loro presenza, Stephens e Christophers le considerano come caratteristiche della terzana maligna e Maurer le ritiene un fenomeno decisivo che differenzia i parassiti Laverania malariae e che autorizza con la massima sicurezza la diagnosi.

Altri autori, invece, non confermano questa specificità.

Waltherofer, invero, dichiara che, mentre nelle febbri estive non si osserva mai la punteggiatura di Schüffner, per contro nella terzana comune, oltre a questa punteggiatura, si osserva una granulazione più grossolana, a chiazze, irregolarmente distribuita ora al margine, ora diffusa, che diventa più evidente con lo sviluppo del parassita e che si differenzia da quella della perniciosa solo per la maggiore affinità con la sostanza colorante e Brug decisamente afferma che non solo nelle emazie infette dal parassita praecox,

ma anche in quelle infette dal parassita vivax, si riscontrano macchie tipo Maurer.

Ma oltre che nella terzana, anche nella quartana, Brug mise in evidenza delle macchie tipo Maurer e Ziemann nello stesso parassita della quartana della età di 12-24 ore riscontrò macchie rosse che diventano meno chiare nei parassiti della età di 48 ore.

Conclusioni emergenti dalle opinioni dei diversi autori.

Da questa esposizione risulta che le opinioni dei diversi autori sono affatto contraddittorie e divergenti. Giova riassumere schematicamente le conclusioni che da esse si possono trarre.

Epoca della comparsa dei granuli di Schüffner e delle macchie di Maurer.

a) I granuli di Schüffner diventano più grossi col crescere del parassita (Schüffner) e con l'ingrandimento del corpuscolo sanguigno (Maurer).

b) La loro presenza appartiene agli stadi più avanzati di sviluppo del parassita (Chatton).

c) In stadi più giovani del parassita si possono osservare dei granuli più grandi che in stadi più adulti (Leishman).

d) I granuli si possono osservare in tutti gli stadi di sviluppo del parassita (Brug).

e) Le macchie di Maurer compariscono quando lo schizonte sta per penetrare (Billet) o è già penetrato nella sostanza del globulo rosso (Ziemann).

f) Esse sono dimostrabili facilmente solo nei parassiti che non siano troppo giovani (Brug).

g) Le macchie compariscono soltanto nelle forme anulari più grandi (Maurer).

Genesi dei granuli di Schüffner e delle macchie di Maurer.

a) I granuli di Schüffner sono in rapporto col rigonfiamento idropico del globulo rosso (Maurer).

b) Essi sono dovuti all'attività del parassita sul globulo (Argutinsky), o a modificazioni trofiche indotte dal parassita nel globulo rosso (Leishman).

c) I granuli provengono dall'emoglobina del globulo rosso (Walthe-rofer).

d) Essi rappresentano il residuo della sostanza nucleare del corpuscolo rosso non digerito dal parassita (Schaudinn).

e) I granuli di Schüffner non sono altro che i punti di tangenza delle macchie a tinta più intensa (Chatton).

f) Le macchie rappresentano i punti di aderenza dei parassiti sulla superficie del globulo rosso (Maurer).

g) Le macchie, come i granuli di Schüffner, sono in rapporto con l'attività del parassita sull'intero eritrocito (Argutinsky).

h) Come i granuli di Schüffner, esse derivano dall'emoglobina del globulo rosso (Waltherofer).

i) Come i granuli, esse rappresentano la precipitazione dei residui nucleari del globulo rosso non digeriti dal parassita (Schaudinn).

Specificità e valore diagnostico.

a) La granulazione di Schüffner è caratteristica della terzana comune (Schüffner), anzi deve essere considerata come il fenomeno principale, più costante del parassita della terzana (Maurer) e quindi costituisce un elemento differenziale qualificativo (Leishman).

b) La presenza della punteggiatura schüffneriana nulla aggiunge alla evidenza dei grandi schizonti; essa può riuscire utile solo in caso di forme poco chiare o *aberranti* (Chatton).

c) Le macchie di Maurer rappresentano un fenomeno nettamente differenziale dei parassiti delle febbri estivo-autunnali (Maurer).

d) Un chiazzamento identico a quello che si ha nel pl. praecox si può osservare anche nella terzana comune (Waltherofer).

e) Le macchie di Maurer si trovano non solo nelle emazie infette dal parassita praecox, ma anche in quelle infette dal parassita vivax e dal pl. malariae (Brug).

f) Le macchie di Maurer e la punteggiatura di Schüffner sono analoghe (Argutinsky).

Ricerche ed osservazioni personali.

La discrepanza e la contraddizione che dominano le opinioni dei diversi autori mi fecero sentire la necessità di istituire delle ricerche con l'intento di chiarire, fin quanto fosse possibile, l'epoca della comparsa dei granuli di Schüffner e delle macchie di Maurer e il loro significato e la loro importanza per l'accertamento della specie di infezione, anche in raffronto alle alterazioni di volume e di forma dei globuli rossi.

Granuli di Schüffner. La dimostrazione dei granuli di Schüffner è stata da me ottenuta con i seguenti metodi:

1) *Metodo Giemsa.* Dopo fissazione dello striscio in alcool assoluto per 15 minuti e consecutivo lavaggio ad acqua distillata, si colora con una soluzione diluita in proporzione di una goccia di liquido colorante per ogni cmc. di acqua distillata per la durata di 20-30 minuti.

2) *Metodo Romanowsky.* Alla soluzione concentrata di bleu di metilene si aggiunge a gocce una soluzione acquosa di eosina all'1 % fino alla comparsa di un precipitato tenue.

Sullo striscio già fissato per 15 minuti in alcool assoluto si versa la miscela e si lascia agire per 15-20 minuti, indi si lava ad acqua distillata.

Macchie di Maurer. La ricerca delle macchie di Maurer è stata da me eseguita con i seguenti metodi:

1) Metodo comune di Giemsa. In taluni dei miei preparati colorati col metodo di Giemsa, per quanto scarsi nella loro totalità, le macchie sono riuscite in modo spiccato ed evidente come coi metodi più dimostrativi.

2) Metodo di Giemsa al carbonato di potassio. A 10 cmc. di acqua distillata, prima che si mescoli con la sostanza colorante di Giemsa, si aggiunge una goccia di soluzione all'1 % di carbonato di potassio.

Riguardo a questo metodo devo far notare, secondo i risultati da me ottenuti, che l'evidenza dell'ematozoario è offuscata dalla colorazione cupa assunta dal disco sanguigno, ciò che talvolta disturba e in tutti i casi non facilita il sollecito riconoscimento dei parassiti.

3) *Metodo Brug.* Si mescolano in una provetta n. gocce del liquido di Kiewiet de Jonge (azur II mgr. 40; eosina mgr. 25, alcool metilico cmc. 25) con 2 n. gocce di acqua distillata; si versa il miscuglio sullo striscio disseccato, ma non fissato e si lascia agire per 15-30 minuti; si lava brevemente con acqua distillata e si lascia essiccare.

Le prove da me eseguite in largo numero mi hanno indotto a modificare il metodo di questo autore nel modo seguente: 1) fissazione in alcool assoluto per tre minuti e consecutivo lavaggio ad acqua distillata; 2) prosciugamento del preparato con carta bibula; 3) colorazione per 20-30 minuti con la soluzione di Kiewiet de Jonge diluita con numero doppio di goccie di acqua distillata; 4) lavaggio ad acqua distillata; 5) prosciugamento del preparato con carta bibula; 6) montaggio.

I risultati sono stati costantemente soddisfacentissimi: la modificazione da me indotta mette chiaramente in evidenza tanto il protoplasma che la cromatina e io posso senz'altro affermare che, così modificato, il metodo di Brug riesce molto adatto non solo per le macchie della perniciosa e per quelle tipo Maurer della terzana e della quartana, ma anche per le granulazioni di Schüffner.

Inoltre con prove di raffronto in strisci dello stesso sangue simultaneamente allestiti, io sono riuscito ad ottenere buoni risultati anche con la fissazione in alcool assoluto per 15 minuti.

Studio dei preparati - Particolarità rilevate.

Le particolarità notate in queste ricerche, di alcune delle quali si riportano alcuni disegni dimostrativi, sono brevemente le seguenti.

Per quanto riguarda il pl. vivax si osserva di solito quanto appresso: nelle forme giovanissime che occupano meno di 1/6 del globulo rosso con finis-

simi granuli di pigmento periferico, grosso blocco rotondeggiante e vacuolo, non si sono notati granuli di Schüffner nel globulo rosso idropico.

Nelle forme che occupano ¼ o la metà del globulo rosso si osservano granuli di Schüffner assai evidenti, alcuni più fortemente ed altri più debolmente colorati in rosso-viola, senza che il globulo rosso sia aumentato di volume, però il parassita mostra figure che inducono a ritenerli fissati mentre compivano movimento ameboidi (Fig. 1).

Contemporaneamente si osservano forme ameboidi con citoplasma molto spesso, ricco di pigmento, con evidenti granuli di Schüffner (Fig. 2) di una tinta meno decisa che nelle forme a citoplasma meno spesso e meno ricco di pigmento (Fig. 3).

Degna di nota è la osservazione di una forma discoide con granuli di pigmento alla periferia, contenuta in un globulo rosso con un blocco di cromatina periferica: questa forma presenta granuli azzurri, spiccatamente diversi dal colore della cromatina, mentre alla periferia si osservano anche dei granuli rossi. Il globulo rosso non è ingrandito in nessun modo, ma si presenta solo spinoso.

Talvolta i granuli di Schüffner si mostrano disposti in striscie del citoplasma del globulo rosso tinte in rosa che si alternano con striscie chiare. In tali casi le modificazioni del citoplasma non sono in diretto rapporto con la disposizione della forma parassitaria, la quale può essere periferica.

Nei gameti tipo femminile con la cromatina alla periferia, ricchi di pigmento disposto a vortice nella massa protoplasmatica e che occupano 3/4 del globulo rosso si rinvengono (Fig. 4 e 5) nella parte libera di questo granuli di Schüffner bene evidenti. Nei gameti maschili ricchi di masse di cromatina centrale, del pari numerosi appaiono i granuli di Schüffner (Fig. 6).

Le osservazioni compiute nei casi di infezione da pl. praecox, ci hanno mostrato una modificazione comune dei globuli rossi infetti, rappresentata dalla frequente deformazione del globulo e dall'agglutinazione con le emazie vicine. Però questo fatto non può assurgere a regola e lo stesso deve dirsi della posizione periferica del parassita che può anche assumere la posizione perfettamente centrale nel globulo rosso.

Di frequente abbiamo veduto i globuli rossi spinosi con parassiti occupanti ½ del globulo rosso e che presentano qualche granulo nel citoplasma, distinguibile dal blocco della cromatina per il tono molto meno intenso di colore. In alcuni globuli rossi abbiamo osservato qualche granulazione di Maurer, una o due verso la periferia, che hanno, rispetto a quella di Schüffner, una tinta più viola e sono più grosse. (Fig. 7).

In altri casi abbiamo constatato la presenza di macchie in globuli rossi che mostrano nettamente il parassita verso la periferia del globulo e lungo il contorno del globulo rosso e nel tratto della periferia opposto alla sede del parassita si rinvengono cinque o sei granuli in complesso, che hanno un colo-

rito rosso molto meno intenso della cromatina, sono variamente distribuiti alla periferia e hanno ora forma rotondeggiante e ora a bastoncello. Di solito però, secondo la mia esperienza, nei globuli rossi che ospitano forme giovani non si rinvengono evidenti macchie di Maurer (Fig. 8 e 9).

Per quanto si riferisce alle forme sessuate, il citoplasma delle semilune presenta spesso dei granuli che con ogni verosimiglianza provengono dalla dissoluzione in granuli della cromatina nucleare. Però i granuli non si rinvengono mai nella parte visibile del globulo rosso che di solito si trova nella superficie concava delle semilune e che è marcata da un fine contorno rosa pallida.

Per quanto riguarda il pl. malariae, nelle forme giovani i globuli rossi presentano il raggrinzamento e non contengono granuli di pigmento.

In un caso abbiamo riscontrata una forma giovane in un globulo sanguigno completamente decolorato, non rimpicciolito, con le seguenti caratteristiche strutturali: il parassita presenta un grosso granulo di cromatina perfettamente sferico, circondato da un alone chiaro che separa nettamente la cromatina, a forma di virgola, dalla massa citoplasmatica rotondeggiante. Il globulo rosso per la massima parte, tranne per una stretta zona periferica, presenta delle macchie chiare che, a seconda del fochettamento, costituiscono nel loro insieme una specie di cornamusa. Tra la parte colorata e la parte chiara è talvolta visibile qualche fine granulo di pigmento, ciò che contraddice ai caratteri assegnati al globulo rosso della quartana.

Un notevole raggrinzamento abbiamo notato nei globuli rossi contenenti forme di moltiplicazione del parassita, mentre gli altri globuli rossi hanno volume normale. In alcune forme di schizogonia, in cui il pigmento è ancora in granuli, anche quando si contano bene i merozoiti in numero di 10 elementi, alla periferia del globulo rosso si vede una finissima punteggiatura rossa e si ha l'impressione che tale aspetto corrisponda ai granuli di Schüffner.

Talora in parti chiare che si veggono nella compagine del parassita appaiono dei fini granuli, i quali somigliano a quelli di Schüffner e che sembra si rendano visibili nei tratti ove il citoplasma parassitario è di una tinta così tenue da potersi considerare come trasparente. I granuli perciò apparirebbero quando il citoplasma del parassita è ancora indiviso e assottigliato (Fig. 10). Non sono evidenti nelle altre forme (Fig. 11 e 12).

Nelle forme in via di accrescimento occupanti metà del globulo rosso, si vede come un vacuolo centrale, la cromatina accumulata al margine del parassita in granuli rossi disposti a catena per una parte della circonferenza del parassita, mentre il citoplasma di questo si mostra di un colorito azzurro pallido che, come una calotta di sfera, ricopre lo spazio chiaro. Il pigmento si trova in vicinanza dello spazio chiaro, interposto tra il citoplasma azzurro e il vacuolo. Nel globulo rosso raggrinzato e ispessito, nel tratto dove è disposto il parassita, non vi sono granuli.

Anche in altre forme che occupano i 3/4 del globulo rosso, il parassita

è ricchissimo di cromatina, divisa in grosse masse, il citoplasma è azzurro, il globulo rosso mostra citoplasma addensato e notevolmente diminuito di volume, ma senza alcun accenno di granuli di Schüffner.

Conclusioni che scaturiscono dalle ricerche personali.

Dalle osservazioni compiute e dalle particolarità notate nello studio dei preparati, possiamo riassumere brevemente le seguenti conclusioni:

a) Nei riguardi del pl. vivax, i granuli di Schüffner si osservano in tutte le fasi del suo sviluppo, però con tutti i metodi di colorazione adoperati o con differenze delle quali non è possibile tenere alcun calcolo conclusivo, le emazie alberganti parassiti che occupano 1/4 del globulo rosso mostrano la punteggiatura di Schüffner meno frequentemente delle emazie abitate da forme in via di accrescimento e da schizonti adulti. Che anzi in forme giovanissime che occupano meno di 1/4 del globulo rosso la punteggiatura è assente, nonostante che il globulo rosso sia manifestamente idropico.

Nelle forme adulte i granuli sono apparsi quasi sempre non solo più numerosi, ma anche di una grandezza maggiore.

b) I granuli di Schüffner sono stati da noi osservati anche nelle forme di moltiplicazione del pl. vivax.

c) Per quanto riguarda le forme sessuate di questo stesso parassita, si può affermare che nei gameti sia maschili che femminili si trovano granuli di Schüffner assai chiari e distinti negli orli residuali dei globuli rossi.

d) I granuli di Schüffner ci sono sempre apparsi uniformi e regolari e, salvo eccezioni in cui si trovano in piccoli accumuli, la loro disposizione è per lo più intorno al parassita o nel limite periferico del globulo rosso.

e) Al pari di altri osservatori, in alcuni casi di infezione da pl. vivax, anche noi abbiamo notato chiazze e macchie tipo Maurer, talora in forma di punteggiatura scarsa, ma grossa e marcata, talora di vere macchie ben distinte, analoghe a quelle riscontrate da altri autori, come abbiamo innanzi riferito.

f) Per quanto si riferisce al parassita praecox, abbiamo notato nelle emazie infette dei granuli che però non somigliano nella loro forma a quelli finissimi di Schüffner.

g) Macchie di Maurer sono state da noi osservate nei globuli rossi invasi dal pl. praecox, ma nei parassiti anulari più grossi con una frequenza ed una chiarezza maggiore che nei parassiti più piccoli.

h) Per quanto risulta alle nostre ricerche, possiamo segnalare casi in cui, usando la colorazione Brug, modificata nel modo innanzi indicato, è stato possibile osservare nel citoplasma delle semilune dei granuli dovuti a dissoluzione della cromatina nucleare, i quali non si rinvengono mai nella parte ancora visibile del globulo rosso.

i) Da ultimo nelle forme di sporulazione del pl. malariae abbiamo constatato una punteggiatura corrispondente a quella di Schüffner con la caratteristica di apparire evidente specialmente quando prima della scissione in massa del citoplasma parassitario, questo si assottiglia e diventa trasparente.

l) Nelle forme giovani del pl. malariae non sono state però da noi constatate macchie tipo Maurer. Non possiamo perciò confermare l'osservazione di Ziemann, il quale assicura di aver notato grosse macchie rosse.

Parte critica.

Per quanto si riferisce alla genesi di queste produzioni, pur essendo stati i granuli di Schüffner da noi osservati anche in casi in cui il globulo rosso era occupato da forme discoidi in fase di riposo, occorre richiamare l'attenzione sul loro riscontro particolarmente nelle forme in attivo movimento ameboide.

Anche la rarità di queste produzioni nel parassita della quartana, di cui sono noti gli scarsi movimenti ameboidi, può rappresentare un dato in appoggio della teoria sostenuta da Schüffner che mette queste produzioni endoglobulari alla dipendenza dell'ameboismo. Egli crede che queste inclusioni possano provenire da parti staccate del citoplasma del parassita e riporta nel suo lavoro una figura di parassita della febbre perniciosa, in cui si vede un piccolissimo anellino sull'estremità di un prolungamento ameboideo che rassomiglia perfettamente alle granulazioni che si vedono distaccate dal parassita e sparse nella massa citoplasmatica del globulo rosso. Egli rileva che tale processo si osserva non costantemente negli stadi giovani del parassita della quartana, invece costantemente nei parassiti della terzana e in quelli della perniciosa. Se però la punteggiatura della terzana in tutta la sua estensione debba la sua origine allo stesso processo egli esita ad affermare, pure ammettendo che molti dati sono in favore di questa spiegazione. Tra essi è degno di rilievo il fatto che non esiste altro parassita con un protoplasma così mobile.

Ma i risultati delle nostre ricerche con la netta dimostrazione di numerosi granuli di Schüffner nei gameti d'ambo i sessi del pl. vivax provano che l'ipotesi di Schüffner non può avere in questo caso il fondamento posto dall'autore. Sappiamo infatti che è minima la mobilità dei gameti del pl. vivax, mentre in questi ultimi i granuli di Schüffner sono numerosi e forse di maggiore grandezza di quelli che si rinvengono nelle forme del ciclo asessuale.

In riguardo alla opinione di Maurer che la tumefazione idropica del corpuscolo rosso e la punteggiatura di Schüffner siano in rapporto tra loro, mi sia permesso di notare che contro di essa depone la constatazione da noi fatta nel caso del pl. vivax della punteggiatura di Schüffner in globuli rossi spinosi, ma per nulla ingranditi.

Indeterminata ed oscura è pure la opinione che la genesi di queste for-

mazioni stia in rapporto con l'attività del parassita sull'intero eritrocito (Argutinsky) e non dimostrata, nè attualmente dimostrabile è l'altra teoria che i granuli possano rappresentare prodotti di ricambio del plasmodio o siano modificazioni trofiche del globulo rosso dovute al parassita (Leishman).

Le stesse conoscenze assai ristrette che noi possediamo sulla costituzione del corpuscolo rosso ci impongono di accogliere ugualmente con ogni riserva non soltanto la opinione di Schaudinn che quelle produzioni rappresentino le sostanze colloidali nucleari del globulo rosso non digerite dal parassita, ma anche la loro derivazione dall'emoglobina del globulo rosso, sostenuta da Waltherofer e respinta da Schüffner, il quale obbietta che i suoi preparati erano stati precedentemente demoglobinizzati.

In appoggio del modo di vedere di Schüffner sta la constatazione dei granuli di Schüffner nelle comuni gocce spesse, come pure il reperto più abbondante degli stessi nei globuli rossi più poveri di emoglobina, come quelli che ospitano forme adulte di pl. vivax e di gameti.

Nè si può a meno di far presente che il concetto sostenuto da Maurer che cioè le macchie dipendano da un'azione meccanica esercitata dal parassita durante la penetrazione del globulo rosso offre poca chiarezza e non sfugge all'obbiezione che, se al penetrare del parassita fosse dovuta la formazione di macchie, esse dovrebbero rinvenirsi in tutti i globuli rossi parassitiferi, ciò che non corrisponde alla realtà.

E perciò noi crediamo che sia più di tutto preferibile riconoscere che l'argomento della genesi di queste formazioni endoglobulari è per ora insoluto e lo sarà probabilmente fino a quando la struttura del globulo rosso, come quella dei protoplasmi in genere, non ci sarà meglio nota e maggiori cognizioni non avremo acquistate sulle proprietà biologiche dei singoli parassiti, sul loro ricambio e particolarmente sul ricambio intermedio, conoscenze che allo stato attuale ci possono consentire soltanto di prospettare la connessione di quelle alterazioni con la malaria, ma non ci permettono di spiegare la natura di esse, nè di stabilirne la specificità in rapporto con l'attività propria di ciascun parassita.

Per quanto riguarda il valore diagnostico di queste formazioni, le nostre osservazioni ci portano a concludere che le macchie di Maurer non possono essere ritenute come specifiche del pl. praecox, perchè esse da alcuni furono riscontrate altresì nel pl. vivax e Ziemann assicura di averle osservate anche nei parassiti giovani della quartana, ciò che a noi peraltro non è stato possibile di constatare.

Ma anche alla punteggiatura di Schüffner, nonostante la sua riconosciuta frequenza nella terzana primaverile, non può essere attribuito un carattere assoluto di nota patognomonica, essendo stata essa da noi constatata, per quanto non frequentemente, anche in emazie occupate da forme in sporulazione del parassita della quartana, e Ziemann assicura di averla riscontrata talvolta in stadi più giovani di questo stesso parassita.

Ciononostante, mentre a noi sembra alquanto assoluta l'affermazione di Maurer che la punteggiatura di Schüffner sia il fenomeno principale, più costante e più preciso di tutte le note differenziali del pl. vivax, tuttavia la sua frequenza è effettivamente tale che, pur ritenendo con Chatton che nei grandi schizonti anulari abbia scarso valore, non si può a meno di riconoscere la importanza che, nei riguardi della diagnosi differenziale, essa può assumere in alcuni casi.

Ma noi mancheremmo di assolvere il compito che ci siamo proposti se trascurassimo di stabilire, per quanto ce lo consentono le nostre osservazioni, un raffronto di frequenza fra i granuli di Schüffner e le macchie di Maurer da una parte e le alterazioni di forma e di volume delle emazie dall'altra.

I nostri dati ci permettono al riguardo di affermare che le alterazioni di forma e di volume dei globuli rossi si presentano con una costanza notevole, mentre i granuli di Schüffner e le macchie di Maurer, nonostante le ricerche più diligenti, possono risultare del tutto assenti.

Così nella terzana primaverile, mentre in alcuni preparati notammo non solo l'ingrandimento e lo scoloramento del globulo rosso, ma anche la presenza dei granuli di Schüffner, invece in altri preparati di altro sangue l'ingrandimento e lo scoloramento del globulo rosso parassitifero costituivano le sole alterazioni connesse con la presenza dell'ematozoario, senza che ci riuscisse, nonostante le più pazienti ricerche, di notare in alcuna emazia la presenza della punteggiatura di Schüffner.

Così pure nel caso del pl. praecox la deformazione del globulo rosso e l'agglutinazione con emazie vicine, pure non rappresentando in tutti i casi la norma costante, risultarono alle nostre osservazioni come le note più comuni e talvolta esclusive, rispetto alle macchie di Maurer che erano invece assenti in parecchi dei casi da noi osservati.

E più ancora nella quartana il raggrinzamento e l'ispessimento del globulo riuscirono le alterazioni notevoli e dominanti, di fronte alla rarità dei granuli da noi riscontrati in forme di moltiplicazione del parassita.

CONCLUSIONI GENERALI.

Dalla interpretazione dei fatti quali risultano dallo studio strutturale di numerosi preparati e da quanto sull'argomento è stato innanzi esposto attraverso le comunicazioni degli autori che è stato possibile di consultare, si possono trarre le seguenti conclusioni dottrinali e pratiche.

1) I parassiti della malaria determinano nei globuli rossi delle alterazioni particolari che ora riguardano la forma e il volume dei globuli (globuli ingranditi e raggrinzati, globuli clorotici e ottonati, globuli agglutinati e

frammentati) ed ora riguardano nuove formazioni nel citoplasma del globulo rosso (granuli di Schüffner e macchie di Maurer).

2) Oscuri restano la genesi e il significato dei granuli di Schüffner e delle macchie di Maurer. Le conoscenze assai ristrette che attualmente possediamo sulla fine struttura del globulo rosso ci impediscono di dare una esauriente spiegazione sulla origine di queste produzioni.

3) La comparsa dei granuli di Schüffner e delle macchie di Maurer non è esclusiva degli stadi più adulti del parassita, ma si manifesta, a quanto risulta dalle nostre osservazioni, con una frequenza che va soltanto aumentando col crescere del parassita stesso.

4) La punteggiatura di Schüffner è a granuli abbondanti, fini e uniformi. Essa si manifesta più frequentemente nelle emazie infette da pl. vivax e per tal ragione fu ritenuta come caratteristica di questo parassita.

5) I risultati delle nostre ricerche ci vietano di considerare la punteggiatura di Schüffner come esclusiva del pl. vivax, essendo stata essa da noi riscontrata, benchè raramente, anche nei globuli rossi occupati dal parassita della quartana in fase di sporulazione e anche da Ziemann nei parassiti della quartana. Però la presenza della punteggiatura di Schüffner costituisce un elemento distintivo nei casi dubbi fra le forme anulari dei parassiti tipo vivax e quelli tipo praecox. Ciò si può ritenere, secondo le nostre osservazioni, con sicurezza, essendo eccezionale nei globuli rossi infetti dal pl. praecox il rinvenimento di granuli rossi, che però hanno caratteri diversi da quelli di Schüffner. Poco si giovano della punteggiatura di Schüffner per il loro riconoscimento le forme adulte del pl. vivax, già di per sè evidenti.

Utile mezzo diagnostico può essa riuscire nelle infezioni miste.

6) Le macchie di Maurer sono variabili nella forma, nelle dimensioni, nella distribuzione e nel numero (sempre però esiguo, fino a 7-8, raramente di più). Furono da molti ritenute come specifiche dei globuli infetti dal pl. praecox.

7) Osservazioni posteriori di altri Autori hanno dimostrato che anche le macchie di Maurer non sono esclusive del pl. praecox, potendo in emazie infette dal pl. vivax riscontrarsi delle macchie tipo Maurer, come le chiama Brug, constatazione che è confermata anche dai nostri reperti. Esse furono osservate pure in emazie infette dal parassita della quartana (Brug, Ziemann).

8) I granuli di Schüffner per la loro frequenza e per la loro più facile dimostrazione presentano un interesse maggiore delle macchie di Maurer.

9) Secondo le nostre ricerche, mentre nel pl. vivax le granulazioni di Schüffner si osservano sia nelle forme asessuali del parassita che in quelle sessuate e quindi il loro comportamento non può costituire un carattere dif-

ferenziale assoluto tra il ciclo gametico e il ciclo asessuale, nel pl. praecox manca, invece, ogni traccia di granulazione di Maurer nel ciclo gametico.

10) I granuli di Schüffner e le macchie di Maurer costituiscono con la loro presenza un carattere che, secondo le nostre osservazioni, può assumere un certo valore per la differenziazione delle varie specie di parassiti in alcune fasi di accrescimento, ma non assurgono all'altezza di caratteristiche assolute.

BIBLIOGRAFIA.

1. Argutinsky. Centrabl. f. Bakt. Parasit. u. Infekt., XXXIV, 1903.
2. Brug. Bull. d. la Soc. de path. exot., t. XII, 1919.
3. Chatton. Bull. d. la Soc. de path. exot., t. X, 1917.
4. Maurer. Centralbl. f. Bakt. Parasit. u. Infekt., I. Abt., XXVIII, 1900.
5. Schüffner. Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1899, B. LXIV.
6. Stephens e Christophers. Royal Soc. Reperts to the malaria Committee, 1899-1900.
7. Stephens e Christophers. The Brit. med. Journ., 1903.
8. Walthekofer. Deut. med. Woch., XLIV, 1918.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

Fig. 1. — Pl. vivax occupante ¼ del globulo rosso. Granuli di Schüffner fini, fittamente stipati.

Fig. 2. — Pl. vivax. Forma ameboide a citoplasma spesso, e ricco di pigmento. Evidenti granuli di Schüffner.

Fig. 3. — Pl. vivax a citoplasma meno spesso e meno ricco di pigmento. Granuli di Schüffner meno evidenti della fig. 2.

Fig. 4 e 5. — Gamete terzanario femminile che occupa 3/4 del globulo rosso. Evidenti granuli di Schüffner alla periferia del globulo.

Fig. 6. — Gamete terzanarío maschile. Numerosi ed evidenti granuli di Schüffner alla periferia.

Fig. 7. — Pl. praecox. Macchie di Maurer prevalenti alla periferia. Il parassita disposto alla periferia del globulo rosso.

Fig. 8 e 9. — Pl. praecox. Forme giovani. Assenza di macchie di Maurer.

Fig. 10. — Pl. malariae. Fini granuli che somigliano a quelli di Schüffner nella parte più trasparente del citoplasma del parassita (schizogonia).

Fig. 11 e 12. — Pl. malariae. Stadî varî. Assenza di granuli.

PARASSITI DELLA TERZANA BENIGNA

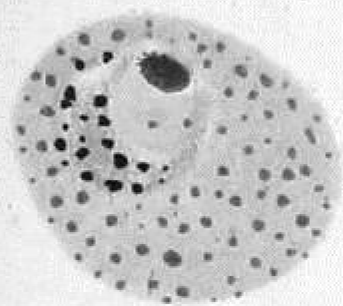


FIG. 1

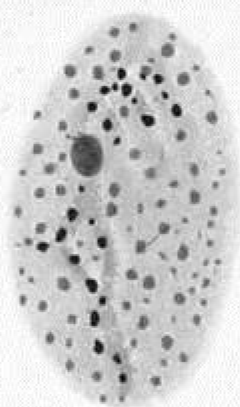


FIG. 2

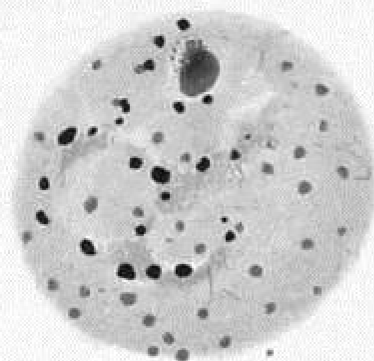


FIG. 3

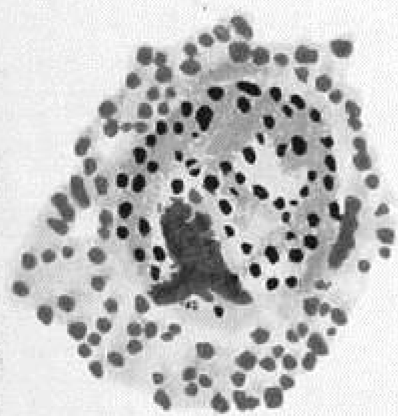


FIG. 4

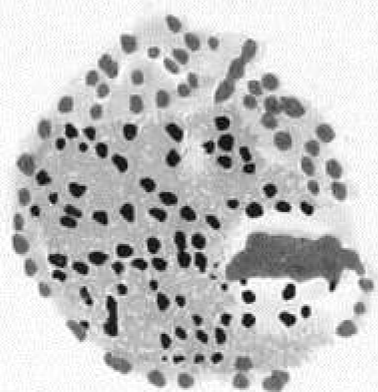


FIG. 5

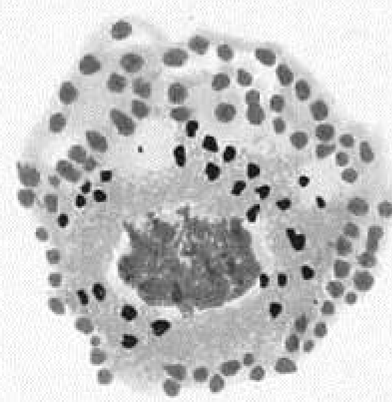


FIG. 6

PARASSITI DELLE FEBBRI ESTIVO-AUTUNNALI

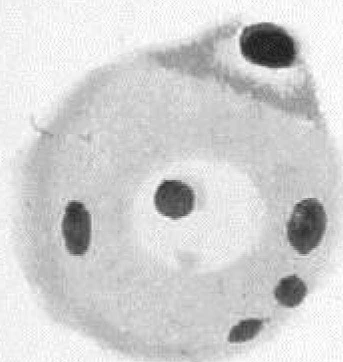


FIG. 7

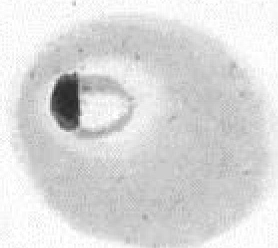


FIG. 8

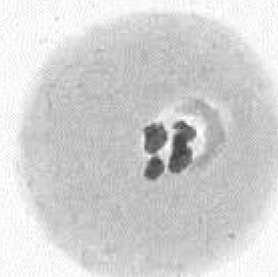


FIG. 9

PARASSITI DELLA QUARTANA



FIG 10

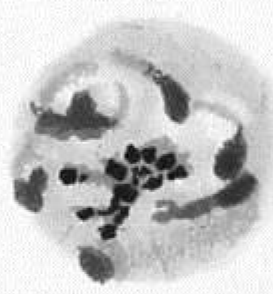


FIG. 11

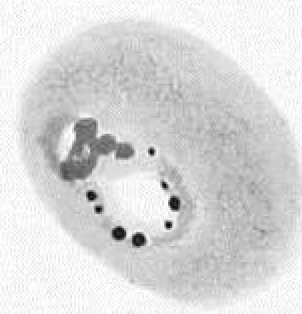


FIG. 12

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

L'insufficienza respiratoria nella malaria acuta e cronica

pel dott. REMO MONTELEONE, assistente.

I moderni studi sulle funzioni polmonari e l'applicazione pratica alla Clinica, della semeiologia dei disturbi ad esse apportati dalle più svariate affezioni, hanno permesso di raggruppare i caratteri che nei più differenti stati morbosi individualizzano la insufficienza respiratoria.

Noi dobbiamo al Sergent, al Rosenthal ed a numerosi altri autori che trovano in Hutchinson il precursore e l'innovatore geniale, il concetto della ipocapacità respiratoria intesa come *sindrome* e come *malattia*.

Per insufficienza respiratoria *malattia* intendiamo gli stati di ipocapacità respiratoria diremo così, essenziali, senza attinenza alcuna con lesioni grossolane dell'apparato cardio-polmonare, quelle ipocapacità respiratorie espressione di una abituale diminuzione della funzione respiratoria, in rapporto con svariate cause a sede nasale, o di natura nervosa, ecc.

In tale gruppo possiamo distinguere:

le insufficienze respiratorie da difettoso respiro nasale;

le insufficienze respiratorie nelle pseudo ipertrofie del cuore da crescenza;

le insufficienze respiratorie che traggono origine da inerzia polmonare,

a punto di partenza *apicale* (sono note le descrizioni del Sergent, del Breccia);

a punto di partenza *basale* o da insufficienza diaframmatica (ben definita dal Rosenthal);

a punto di partenza *ilare* (quale io stesso descrissi in un precedente mio lavoro).

Di tutte queste forme ci basti fare l'accenno, esorbitandone od essendone una inutile ripetizione, la descrizione della sintomatologia particolare. Ma, dalla definizione della ipocapacità respiratoria che il Sergent detta, risulta chiaro doversi comprendere in uno speciale capitolo le insufficienze respiratorie da ritenersi *sindromi*, cioè quelle ipocapacità respiratorie legate a le

sioni dell'apparato respiratorio stesso ovvero di altri apparati o sistemi, ovvero a stati febbrili o dispnoici, ipocapacità da considerare manifestazioni parziali sì, ma non meno importanti a riconoscere ed a definire semeiologicamente, affinchè il clinico possa trarne elementi preziosi di prognosi e di terapia.

Molte di queste *sindromi* di insufficienza respiratoria furono ben studiate: ricordo gli studi sull'insufficienza respiratoria della tubercolosi polmonare eseguiti dal Sergent, dallo Shepard, da Küss, da Binet, da Joffe, da Amar, ecc., sull'insufficienza respiratoria della polmonite, della sclerosi polmonare, indagate da Shepard, da Arnett, da Wilson, ecc., nei tumori polmonari, negli idro-emo-pneumotoraci ai quali sono legati i nomi di Adams, Morris, Weil; nella bronchite cronica ed acuta (Wilson, Edwards, Poulton), nell'asma, nelle affezioni cardiache ed in quelle degli organi extra-toracici (Monteleone nelle stenosi laringo tracheali).

La letteratura, vasta, viene sempre più completandosi, ed è per portare un ulteriore contributo ad essa che ho voluto addentrarmi nello studio della funzionalità respiratoria nella malaria, nel decorso della quale malattia ho potuto mettere in evidenza dei fatti che meritano la nostra attenzione.

L'interessamento dell'apparato respiratorio nel corso della malaria è un fatto conosciuto da molto tempo, a delucidare il quale hanno contribuito gli studi del Baccelli, dell'Ascoli, del Marchiafava, del Bignami, ecc.

Nella malaria sono frequenti a constatarsi le semplici congestioni polmonari, ma oltre alle congestioni possiamo notare broncopolmoniti, polmoniti, bronchiti.

Non di certo passeremo qui in rassegna le opinioni degli autori che, occupandosi della polmonite nella malaria, vollero affermare essere dovuta alla malaria di per sè: nè qui ricorderò le dimostrazioni che il Baccelli, l'Ascoli, il Marchiafava, ecc., apportarono per stabilire che l'insorgenza di una polmonite nel decorso di una malaria, di una terzana, di una quartana ed in modo speciale in una perniciosa, è dovuta all'attecchimento di un germe flogogeno.

Nè qui ricorderò le febbri intermittenti pneumoniche del Baccelli, dell'Ascoli. Sono, questi, dati che la Clinica ha rilevato, che l'anatomia-patologica ha mostrato, e le statistiche confermato, del facile insorgere di affezioni pleuropolmonari, della particolare predisposizione insita nel malarico a contrarre affezioni dell'albero respiratorio.

L'apparecchio pleuro-polmonare rappresenta pel malarico un « locus minoris resistentiae » il cui valore deve essere perciò vagliato nel decorso di una malaria. Nè parlare di ciò deve sembrare cosa nuova, in quanto da lungo tempo il Moregeaud affermava, ed Ascoli replicava, che la « percussione, l'ascoltazione dei polmoni, debbono essere praticate ogni giorno durante la cura di un malarico » dovendosi ad essa ascoltazione e percussione dar gran parte nello stabilire la prognosi nel decorso di una malaria grave.

A priori è quindi da ammettersi l'esistenza in un organismo malarico di un grado di ipocapacità respiratoria funzionale, espressione di una diminuita attività respiratoria, tale da contribuire alla costituzione di quel terreno sul quale si potrà impiantare di poi la complicazione polmonare.

Quali sono i sintomi di questa ipocapacità respiratoria?

È possibile metterla in evidenza, seguirla, allorchè ci troviamo di fronte ad un'infezione protozoaria?

Lo studio fisio-patologico che, dell'attività polmonare si è occupato in questi ultimi anni, ci permette di rispondere in senso affermativo e di svelare l'insufficienza respiratoria dei malarici che, con il Sergent, noi dovremo riferire ad uno stato di insufficienza sintomatica dipendente dallo stato febbrile per sè o dal comportamento speciale degli organi extratoracici interessati nel decorso di una infezione malarica (fegato, milza) od a quello stato di generale debolezza al quale il malarico giunge persistendo l'infezione, stato del quale è espressione obiettiva l'anemia e l'ipotrofia muscolo-adiposa.

Per lo studio della funzionalità respiratoria nei malati in oggetto ho ricercato:

1) l'entità dell'espansione toracica in toto e differenziale;

2) l'indice di Hirtz;

3) la capacità vitale in cc.;

4) la intensità di emissione ed immissione respiratoria, cioè il débit respiratorio massimo;

5) l'entità della durata massima dell'apnea volontaria.

I pazienti nei quali ho apportato tali investigazioni erano affetti da malaria acuta e cronica, nei quali la diagnosi era clinicamente e microscopicamente accertata con l'esame del sangue.

Il gruppo non è molto numeroso se si metta in relazione col grande numero di malarici che ciascun anno si portano alla nostra osservazione nella Clinica di Roma, ma esso è limitato dal fatto che la scelta avveniva in modo rigoroso avendo eliminato tutti quei pazienti nei quali esistevano sintomi di altre affezioni in atto, o sintomi di affezioni anche lievi, pleuro-polmonari o bronchiali: così anche furono da me esclusi coloro nei quali l'anamnesi metteva in evidenza precedenti affezioni respiratorie o disturbi della respirazione fisiologica, nasale.

I risultati complessivi sono esposti nella tabella seguente: nella quale il primo gruppo riguarda i pazienti affetti da malaria acuta, i pazienti cioè in preda all'accesso febbrile da terzana benigna o maligna o da quartana, nelle sue varie fasi, mentre il secondo comprende i malarici cosidetti cronici nei quali, cioè, accessi febbrili non si mostravano da tempo variabile e con vario stato generale di nutrizione e sanguificazione.

Malarici acuti.

Nome — Età anni	Peso kg.	Altezza cm.	Indice di Hirtz	Débit respir. litri al ' Insp.	Espir.	Spirometria c.c.	Apnea secondi
F. L. B. 11	35.5	1.415	7	2	2	1.500	22
S. M. 12	39.5	1.405	3	2	1.5	1.700	19
S. I. 16	46.5	1.575	3	2	2	2.550	20
B. G. 15	39	1.445	5	3	2	2.200	16
R. A. 17	49.4	1.540	5	3.2	3.5	3.000	26
B. A. 27	63.5	1.620	5	4	3.5	4.200	36

Malarici cronici.

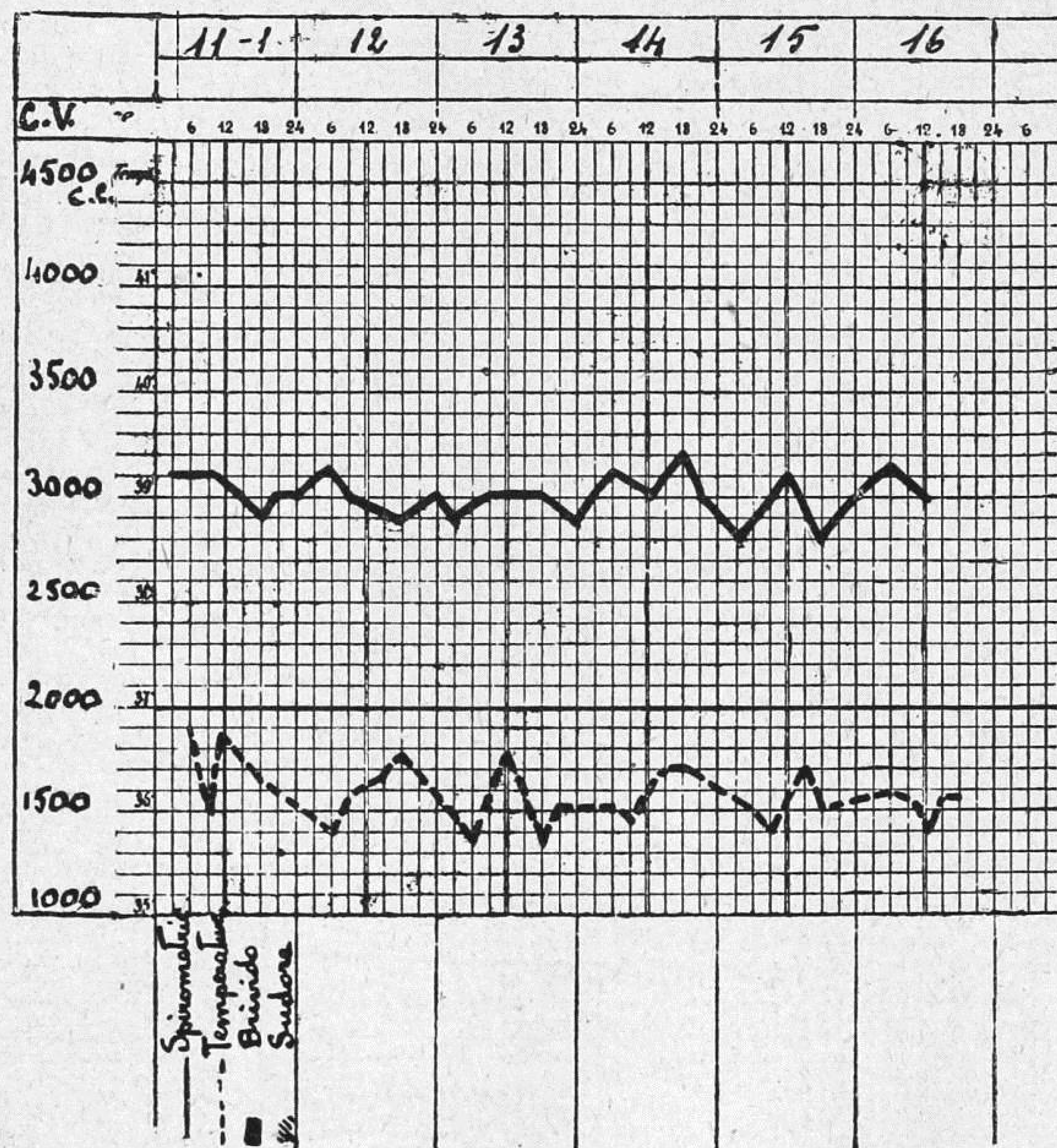
Nome — Età anni	Peso kg.	Altezza cm.	Indice di Hirtz	Débit respir. litri al ' Insp.	Espir.	Spirometria c.c.	Apnea secondi
R. B. 19	70	1.685	4	2	2	3.000	26
S. G. 27	53	1.580	4	3.5	2.5	3.100	31
G. N. 39	50	1.590	2.5	3	2.75	1.800	30
M. F. 29	72	1.174	2	1.5	0.75	2.000	24
M P. 33	60	1.670	4	2.25	2.25	3.000	25
M. G. 32	55.9	1.600	3	2.5	2	3.000	28
S. A. 12	40.8	1.450	4	2	1.5	2.800	18

Dall'osservazione della quale tabella risulta in linea generale che durante l'accesso febbrile malarico vi è una certa diminuzione degli indici spirometrici, una diminuzione del débit respiratorio, della durata dell'apnea volontaria, dell'indice respiratorio di Hirtz in minor misura. La diminuzione, qualora si tenga conto e dell'età e del peso non raggiunge mai notevoli altezze.

Le alterazioni degli indici sono forse più marcate nei casi di malaria cronica da noi analizzati: troviamo nei nostri pazienti una diminuzione globale, per così dire, di tutte le cifre, laddove nei malati del precedente gruppo si notava una certa dissociazione, come del resto facilmente si verifica in non pochi altri malati esaminati con i vari metodi contemporaneamente.

La marcata diminuzione della spirometria è costante in qualsiasi periodo della malattia (parlo qui della malaria cronica), si sottoponga il p. alla misurazione: seguendo uno dei miei pazienti per parecchi giorni ed in diverse ore del giorno, ho ottenuto le cifre che in luogo di riportare schematicamente ho trascritto in una grafica (grafica n. 1) mettendola in rapporto con la temperatura nello stesso tempo osservata. La diminuzione globale della spirometria vi appare in modo manifesto. Per altro debbo ricordare come in un p. che non potetti studiare in modo completo, malarico cronico portatore di una splenome-

galia di cm. 16 di diametro massimo, notai quasi costantemente delle capacità spirometriche oscillanti intorno ai 4000-4500 cc.



GRAFICA 1.

Molto più interessanti sono i risultati che l'esame funzionale respiratorio, ripetuto, nello stesso individuo, ci ha offerto nell'osservazione dei casi di malaria acuta.

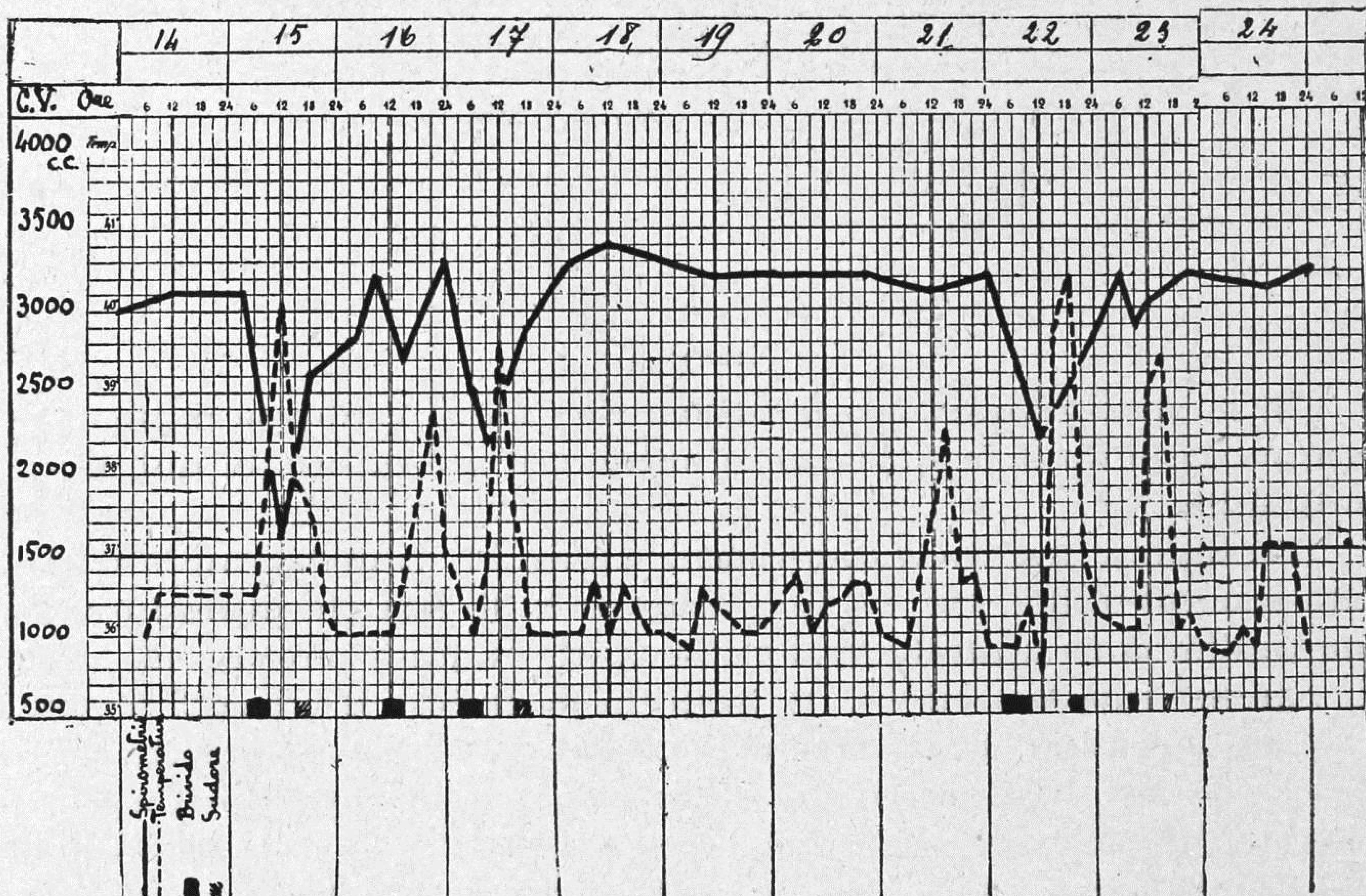
Per esigenze pratiche in questi esami in serie, ho dovuto limitare la ricerca alla sola spirometria, che del resto rappresenta il dato più espressivo della funzionalità di un apparato respiratorio. Anche di queste osservazioni, invece di riportare monotone tabelle, ho trascritto in grafiche la capacità spirometrica dei pazienti in oggetto misurata ogni due ore, ho in esse grafiche riportato il tracciato della temperatura, ho in esse indicato, con speciali segni, il presentarsi e l'intensità del brivido, il presentarsi e l'entità della sudorazione.

I fatti che l'esame delle grafiche n. 2-3-4 ci pone in evidenza, sono, anzitutto, una globale diminuzione del volume spirometrico per tutta la durata dell'accesso febbrile, ma altresì ci pone in evidenza una caratteristica caduta del volume respiratorio, caduta che si inizia e perdura per tutta la durata del brivido: la capacità spirometrica di poi risale in modo rapido nello stadio corrispondente al cosidetto periodo del calore; la capacità vitale ritorna alla norma una volta cessato l'accesso febbrile.

Un tale particolare comportamento della capacità vitale nel decorso dell'accesso febbrile malarico, è in diretto rapporto oltrechè col presentarsi o no del brivido con l'intensità di questo: quanto più il brivido è prolungato e squassante, tanto maggiore è il numero dei cmc. di aria che l'individuo perde in ciascun atto respiratorio.

Ho accennato all'intensità ed alla durata del brivido, nelle grafiche, tratteggiando in nero gli spazi corrispondenti alla durata. La corrispondenza fra i due elementi « brivido » e « caduta spirometrica » è pressochè perfetta ed a me sembra molto caratteristica. Corrisponde questa caduta a quanto clinicamente si nota *affanno più o meno intenso, con respiro frequente, superficiale, nel brivido* nel mentre nello stadio del calore l'indice spirometrico risale *respiro meno frequente, ampio, libero, profondo, quando subentra il periodo del caldo, e più ancora quando arriva il sudore* come con periodi incisivi descrive il nostro Maestro prof. Ascoli.

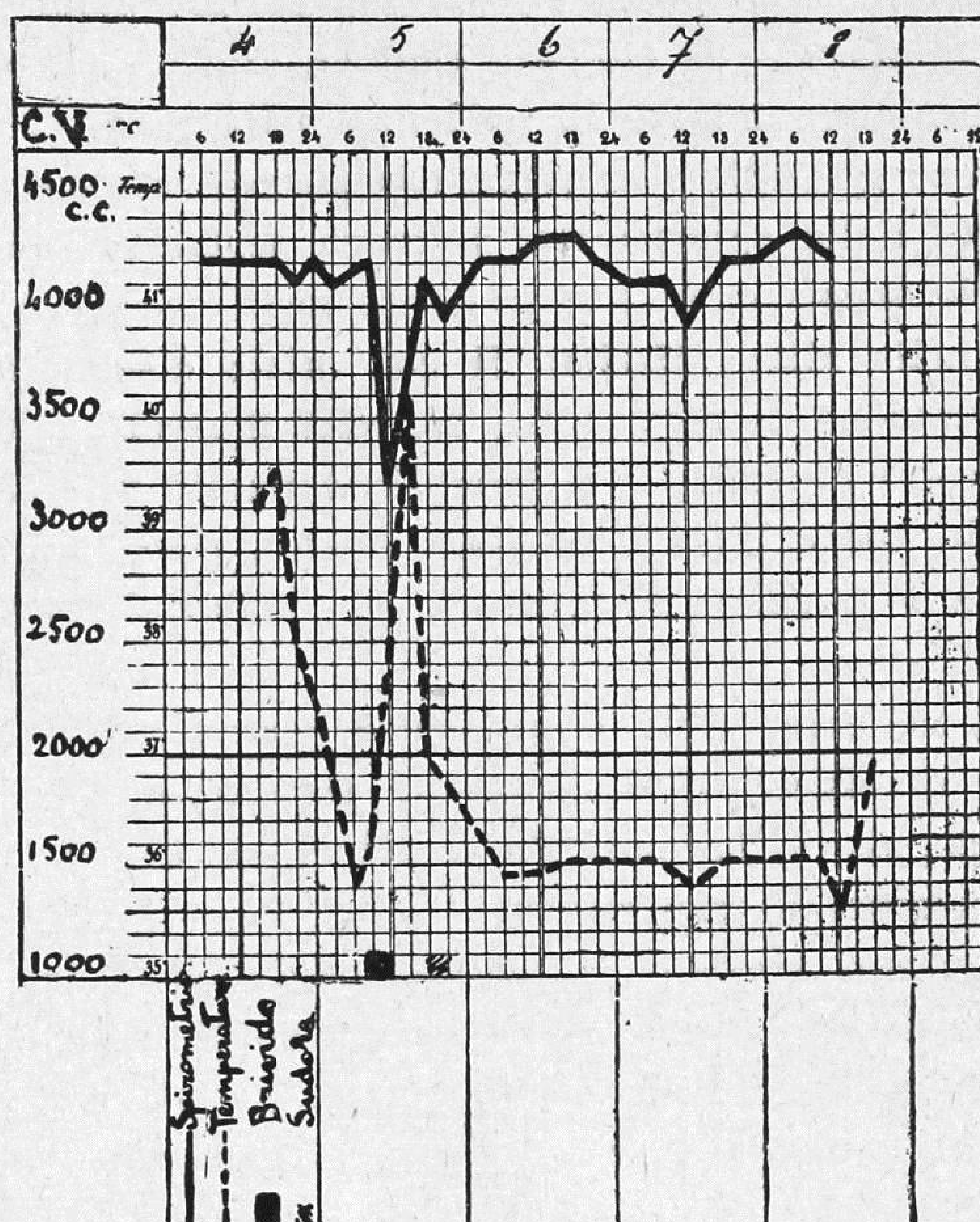
Nel periodo del brivido, cioè, dispnea con aumento di frequenza a scapito del volume respiratorio, quindi con caduta spirometrica in diretto rapporto con esso; nel periodo del caldo, libera l'attività muscolare respiratoria, alla cui inibizione è forse attribuibile la riduzione respiratoria propria del brivido, il respiro diviene più profondo, meno frequente, e nel tracciato spirometrico la curva della capacità respiratoria risale nel periodo del caldo ed ancor meglio nella sudorazione.



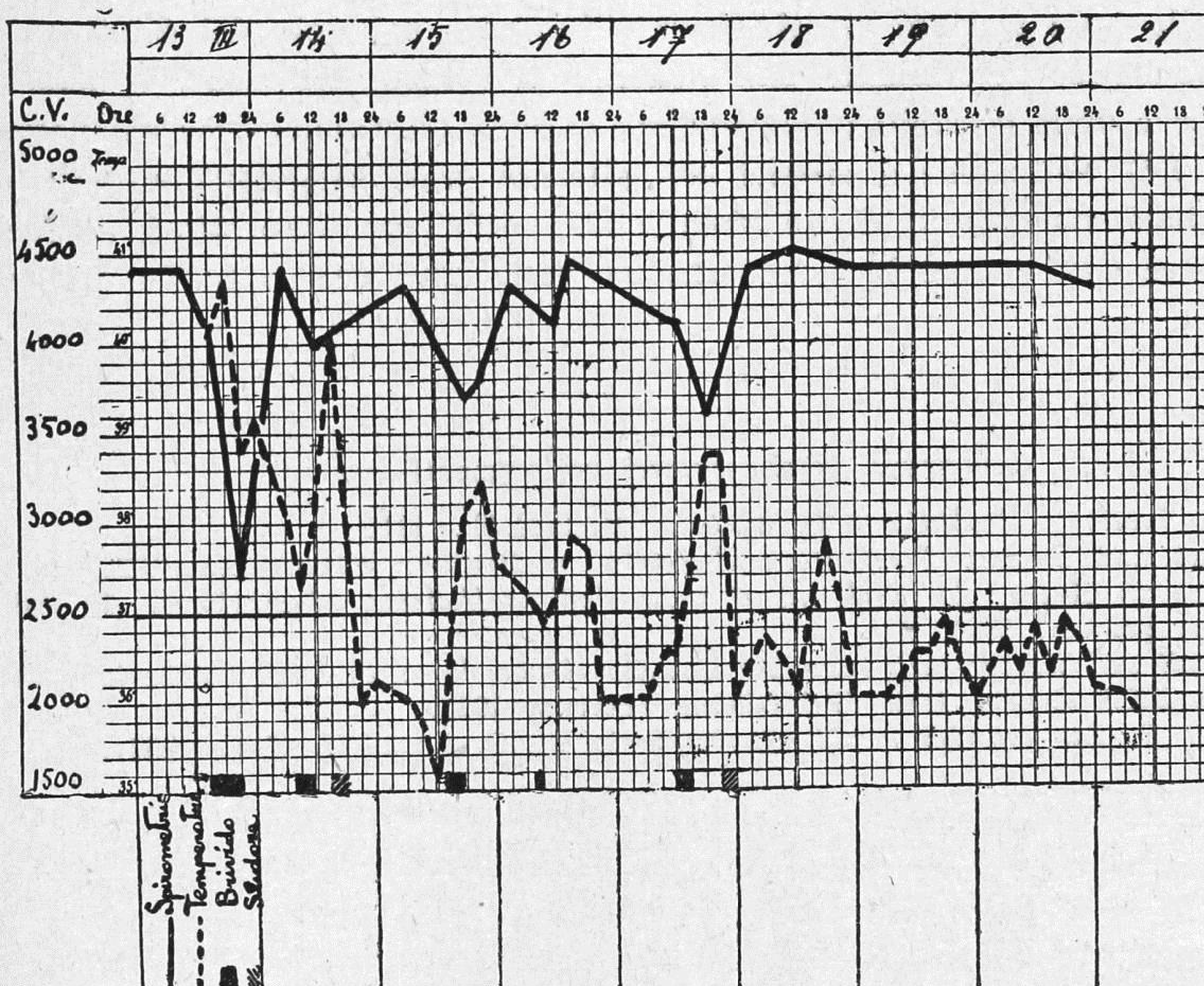
Grafica 2.

Credo di aver indicato con precisione tali modificazioni quasi matematicamente verificabili, e su di esse insisto ancora: come risulta dalla grafica n. 2 in corrispondenza di un brivido intenso e prolungato, al primo accesso febbrile caduta forte spirometrica, in corrispondenza del secondo e terzo accesso, brivido sempre meno intenso, caduta persistente della spirometria, ma in misura meno marcata. Repentino salire con il salire della temperatura febbrile e ritorno in seguito presso che alla norma.

La repentina caduta del valore spirometrico verificabile con l'iniziarsi dell'accesso febbrile, a mio modo di vedere, sebbene caratteristico dato dall'infe-



GRAFICA 3.



GRAFICA 4.

zione protozoaria, non credo possa ritenersi peculiare della febbre malarica: con molta verosimiglianza è da ritenere analoga alla caduta che Mjers e Shepard, Arnett e Kornblum, misero in evidenza nella polmonite. Il valore diagnostico pertanto che gli Autori or citati assegnano, in questa affezione pneumonica, alla caduta della spirometria, si trova alquanto infirmato dalla frequenza con la quale questa caduta si presenta negli accessi malarici e forse si potrà presentare nelle altre affezioni il cui inizio è segnato da violento brivido, cioè da contrazione clonico-tonica dei vari muscoli, non esclusi i respiratori, alle cui dirette dipendenze si trova la capacità vitale.

Riassumendo in poche linee il presente lavoro, possiamo affermare che in base allo studio della funzione respiratoria dei malarici da noi osservati ci è sembrato notare:

I) che nella malaria acuta è pressochè costante una modificazione dei sintomi funzionali di efficienza respiratoria, attestazione del manifestarsi, in rapporto con lo scoppio della malattia e del ripetersi del ritmo febbrile, di una ipocapacità funzionale respiratoria.

II) Degli elementi costituenti questa insufficienza respiratoria è notevole la diminuzione della capacità vitale che, avvenendo in modo brusco all'inizio dell'accesso febbrile ed in rapporto diretto col brivido, imprime un particolare carattere all'andamento della curva spirometrica nel decorso dell'accesso febbrile.

III) Nei casi di malaria cronica con ottima crasi sanguigna e buono stato generale, la sufficienza respiratoria può essere perfetta, pur constatandosi le più variabili splenomegalie. L'ipocapacità respiratoria che talora è verificabile è da mettere verosimilmente in conto non solo del difettoso giuoco diaframmatico determinato dall'aumento di volume del fegato e della milza, ma anche dalle possibili infiammazioni capsulo diaframmatiche splenoepatiche.

IV) Nei malarici cronici con alterata crasi sanguigna e disturbi della nutrizione generale la diminuzione della sufficienza respiratoria è facile ad osservare ed a tenere in considerazione nella cura dei malati in oggetto.

***

Abbondante bibliografia potrà trovarsi nei seguenti lavori:

Ascoli Vittorio. *Trattato sulla malaria.* U. T. E. T., 1915.

Maekins and Davies. *Respiratory Function in Disease.* Birmingham, 1925.

Monteleone Remo. *Le sindromi cliniche dell'insufficienza respiratoria.* Il Policlinico, Sez. pratica, 1925.

Id. *Studi sull'insufficienza respiratoria nelle stenosi laringee e nei tracheotomizzati.* Atti del XXX Congr. Ital. di Medicina Interna, 1925.

Sergent E. *Les grandes syndromes respiratoires.* G. Doin, éd. Paris, 1924.

III.

Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma
Direttore: prof. P. L. Bosellini.

La reazione di Vernes

per il dott. Gino Peli, assistente.

Il problema dell'intima essenza delle sierodiagnosi della sifilide ha appassionato sempre numerosi scienziati fin dal 1906, quando Wassermann-Neisser e Bruck dalla reazione di Bordet-Gengou di fissazione del complemento in numerose malattie infettive, trassero la scoperta che portò ad un riconoscimento di diversità esistenti fra siero normale e luetico, sì che si potesse all'atto pratico riconoscere la sifilide anche dall'esame del siero di sangue.

Numerose furono le opinioni formulate sulla base di esperienze e discordi furono i pareri, sì che la questione si dibatte ancora in un'atmosfera di incertezze.

Coloro che per primi portarono i loro esperimenti sulle soluzioni colloidali furono Landsteiner e Stankovic, seguiti subito da Seligmann (citati da Bruck, *Serodiagnose der Syphilis,* II Edizione, pag. 10) che osservò che le più differenti sostanze finemente suddivise potevano dare, in contatto con sieri luetici, la formazione di un precipitato e la fissazione del complemento con e senza formazione di questo precipitato.

Il Vernes studiò anch'egli il comportamento dei sieri di fronte alle soluzioni colloidali. Dalla esperienza sull'acetato di ferro, già usato dal Seligmann, egli formulò i principi che: tutti i sieri umani in presenza d'una sospensione colloidale d'idrato di ferro, vi determinano un precipitato seguendo un ritmo periodico secondo che il siero è normale o sifilitico; nella curva di questo ritmo periodico si può vedere una minore stabilità della sospensione colloidale col siero sifilitico, che col siero normale; la precipitazione di una sospensione fine, come mezzo di riconoscimento della sifilide, si osserva con sospensioni di natura chimica differenti, da cui risulta che la scelta della sospensione dipende sopratutto da uno stato fisico appropriato, come già aveva pensato anche Seligmann; ed infine è possibile preparare una sospensione fine d'una sensibilità determinata che flocculerà con una certa dose di siero sifilitico e non flocculerà con la medesima dose di siero normale.

Partito quindi dal fenomeno che tutti i sieri flocculano, ma il siero sifilitico dimostra una deviazione di stabilità della flocculazione di fronte ai colloidi, e inoltre che tale flocculazione è regolabile con lo stato fisico, ossia con la grossezza più o meno dei granuli della soluzione colloidale, il Vernes portò le sue esperienze sulla ricerca di una sospensione colloidale la cui grossezza dei granuli fosse costante. Sapendo che i tessuti i più differenti danno dei

prodotti solubili in alcool, che per semplice diluizione in acqua forniscono delle sospensioni colloidali organiche, il cui stato fisico può essere ben regolato, egli usò il cuore di cavallo per la preparazione dell'Estratto che chiamò « Péréthynol ». La polvere del cuore di cavallo trattata con percloruro di etilene e alcool, dà una soluzione alcoolica costante che diluita con acqua produce una sospensione di grânuli la cui grossezza è regolabile col modo di diluizione (ordine di ripartizione, velocità, forma del recipiente, tempo temperatura) e con l'aggiunta di un elettrolita ($NaCl$, $CaCl^2$, $CuCl^3$, $Su\text{-}Cl^4$, ecc., quantità, natura e modo di introduzione dell'elettrolita).

La deviazione della stabilità della flocculazione fra siero normale e luetico, contenenti la sospensione granulifera, può essere misurata da dei globuli rossi, usufruendo di una sostanza che possegga insieme un potere dispersore (antiflocculante) e un potere emolizzante, in modo che il potere dispersore possa essere utilizzato a condizione di perdere nello stesso tempo una parte proporzionale del potere emolizzante. Tale proprietà è stata trovata in diverse sostanze fra cui principalmente nel siero di maiale sui globuli rossi di montone. Si può in tal modo giudicare indirettamente questa deviazione di stabilità della flocculazione del siero luetico dal grado di emolisi, per mezzo di una scala colorimetrica. Tale scala è fornita da una serie di otto tubi contenenti le diverse sfumature di colore partendo dal rosso dei globuli completamente emolizzati contrassegnato col numero otto e indicante quindi il siero normale, fino al bianco dei globuli non emolizzati ma precipitati, contrassegnati col numero zero indicante perciò il siero sifilitico. Ciò fu dall'Autore stesso chiamato misura colorimetrica dell'infezione sifilitica, e la tinta 8 di tale scala durante 8 mesi per il siero a partire dall'ultima iniezione arsenicale (o da una provocazione chiamata da Vernes « jalon arsenicale »), e la tinta 8 per il liquido cerebro-spinale alla fine di questo periodo, costituì la legge dei tre otto (Loi des trois huits) nel metodo di Sifilimetria. Senonchè Vernes stesso riconoscendo in tale metodo la necessità assoluta di manipolazioni lunghe e delicate, fu spinto a ricercare un metodo d'osservazione diretta del grado di flocculazione, che fosse meno laborioso e più preciso. Le sue ricerche in collaborazione con Bricq portarono all'introduzione nel metodo di sifilimetria, *di un apparecchio di misura fotometrica in luce monocromatica, il cui principio ha permesso di stabilire la misura del grado di flocculazione in centesimi di milligrammi; ossia la misura ponderale della flocculazione per mezzo della densità ottica.* Tale apparecchio fu chiamato Fotometro, e il principio su cui è basato è questo: due fasci luminosi d'uguale intensità per vie diverse per mezzo di prismi terminano in un oculare dove danno due zone luminose vicine. Se sul decorso di uno di questi fasci luminosi interponiamo un liquido contenente in sospensione un precipitato, si produce un assorbimento di luce dato dal peso del precipitato in sospensione e nell'oculare si ha nella zona corrispondente un affievolimento della luce. Con un dispositivo speciale si può affievolire l'altra zona fino ad ottenere nuovamente la loro uguaglianza. Una vite con graduazione indica con numeri quale è stato l'affievolimento di luce per poter ottenere l'uguaglianza. La differenza fra il siero o il liquido

cefalo-rachidiano contenenti il Péréthynol e il loro controllo contenente alcool, *esprime la misura della flocculazione in densità ottica.* La lettura poi della graduazione del dispositivo speciale della vite, permette per mezzo di una curva di misura la determinazione del peso del precipitato in sospensione. Tale curva convenientemente adattata oggi non ha applicazione pratica, nella sifilimetria, che per l'esame dell'albumina nel liquido cerebro-spinale, giacchè per il siero e per il liquor la differenza della densità ottica fra siero e controllo viene direttamente a rappresentare il peso della flocculazione in centesimi di milligrammo. La scala della differenza della densità ottica fra siero e controllo, va da zero (siero normale) fino a 150 (massimo per un siero sifilitico). I risultati così otteunti vengono riportati su una grafica per mezzo di punti, dalla riunione dei quali viene a disegnarsi un tracciato come quello delle grafiche di temperatura. Si ha così una visione del decorso della malattia e dell'efficacia dei medicamenti impiegati.

Il Vernes con tale metodo esaminando il siero ed il liquido cerebro-spinale a *scadenze ben determinate,* come egli consiglia e spiega nei suoi lavori, e *protraendo le cure fino a scomparsa di qualsiasi segno umorale, dice che può considerarsi guarita quella sifilide che, durante 8 mesi a partire dall'ultima iniezione arsenicale non abbia dato più alcun segno di alterazione nel siero e nel liquido cerebro-spinale.* Questa, che finora potrebbe essere una pura ipotesi, data l'insidiosità della malattia, è basata sulle esperienze fatte dal 1916 (anno di fondazione dell'Istituto Profilattico, 36, rue d'Assas, Parigi) al 1923 su 44,017 ammalati, 494,454 esami sierologici e 15,816 esami di liquor.

Questi sono i principi fondamentali brevemente riassunti della sifilimetria.

Per la giusta interpretazione dei valori espressi dalla reazione di Vernes (R. V.) è opportuno tenere presente una statistica fatta da Vernes stesso e pubblicata da Brocq:

0, siero normale.

1, 2, siero normale ma già un po' sospetto.

3, 4, sopra 100 sieri che danno 3 o 4 si trovano 25 sieri sifilitici e 75 non sifilitici: 25 S., 75 N.

5, 6, sopra 100 sieri che danno 5 o 6 si trovano approssimativamente 50 sieri sifilitici e 50 non sifilitici: 50 S., 50 N.

7, 8, 9, 10, 11, sopra 2000 sieri che danno queste cifre si trovano approssimativamente 1999 sieri sifilitici, 1 solo non sifilitico: 1999 S., 1 N.

12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, sopra 10,000 sieri che danno queste cifre si trovano 9999 sieri sifilitici, 1 solo non sifilitico: 9999 S., 1. N.

19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, sopra 650,000 sieri che danno queste cifre si trovano approssimativamente 649,999 sieri sifilitici, 1 solo non sifilitico: 649,999 S., I N.

Al disopra di 27 la sifilide è sempre sicura.

Il giudizio espresso dai diversi esperimentatori della R. V. non è concorde. Ma molti però hanno preso come fondamento del loro parere casi isolati o un numero di casi tanto esiguo che probabilmente il parere espresso non è il definitivo. Altri hanno considerato come negative cifre che sono molto

superiori allo 0: poichè se è vero che dal Vernes è stato fissato, come limite massimo in cui ancora può esservi una inspecificità, il 27, e inoltre che tale valore debba essere presente alla mente del pratico in tema di medicina legale, specie se dato da un solo esame di sangue, è ben vero anche che la reazione è stata da Lui fissata perchè la maggior parte dei sieri normali diano 0, oppure una cifra compresa fra la 0 e il 6 (Vernes, fasc. II), ora è evidente che fra il 6 ed il 27 o il valore usato da tali autori, può esservi un numero non indifferente di sifilidi che sono completamente sfuggite ai loro confronti statistici. Inoltre da qualche altro è stata usata la denominazione di «positiva», che secondo me, se è sufficiente per la pratica della Reazione di Wassermann (R. Wa.) o qualunque altra reazione, essa è per lo meno imprecisa per queste e completamente errata poi per l'uso della R. V.

Gonin-René su 717 casi, trovarono la R. Wa. e R. V. uguali in 641 casi = 89.4 %, 51 volte = 7.1 % la R. Wa. fu positiva, la R. V. negativa completamente; 17 volte, = 2.4 % la R. Wa. negativa, la R. V. positiva; 8 volte la R. Wa. negativa la R. V. positiva forte. Le loro esperienze furono eseguite col metodo colorimetrico. Essi conclusero che la R. Wa. è più precoce nella sifilide 1 e scompare più tardivamente nella sifilide in trattamento che la R. V. I due metodi però si completano a vicenda e la R. V. è di molta importanza.

Rubinstein confrontò le reazioni di Meinicke e Sachs-Georgi con la R. Wa., R. Hecht e R. Jacobsthal in 538 casi e concluse condannando tutti i metodi di flocculazione diretta compresa la R. V. (non esperimentata!).

Helouin ha esperimentato per 6 mesi la R. V. e l'ha trovata completamente esatta e superiore alle altre, sì che ritiene sia destinata a sostituire la R. Wa.

Cornwall e Leon H. hanno confrontato la R. Wa. e R. V. su 104 sieri, 130 liquor ed hanno ottenuto risultati superiori dalla R. V. che dalla R. Wa.

Leredde riportò 4 casi in cui la R. V. è inferiore alla R. Wa.

Si dichiarò contrario ai metodi di flocculazione diretta poichè mancanti di specificità e di sensibilità in confronto alle reazioni di Hecht, Jacobsthal, Desmoulière. In questa stessa seduta della Soc. Franc. di Derm. e Sifil. parlarono Ravaut e Gougerot. Entrambi condivisero l'opinione di Leredde. Il primo citò un caso di sifilide e disse che riteneva che la R. V. fosse spesso in difetto; il secondo riportò un caso di sifilide secondaria in attività in cui la R. V. (metodo colorimetrico) fu negativa.

Max M. Strunmia di Filadelfia trovò fra i metodi di flocculazione diretta, di Vernes, di Meinicke (III modificazione), di Sachs-Georgi, di Kahn, di flocculazione indiretta di Vernes e i metodi di deviazione del complemento, dall'83 % al 90 % di concordanze.

Demanche e Guenot su 541 casi, di cui 63 non sifilitici; 25 di sifilide I, 40 di sifilide II, 10 di sifilide III, 3 di tabe; 6 di parasifilide, 7 di eredo lue, 387 di sifilide latente, nella seduta del 13 dicembre 1923 della Soc. Franc. di Derm. e Sifil. conclusero che la R. V. è un metodo semplice, facile e specifico per l'esame rapido di molti sieri, ma inferiore ai metodi classici di Wassermann e di Hecht perchè comparirebbe più tardivamente nella sifilide 1 e scom-

parirebbe più precocemente durante il trattamento. Considerarono positivo certo il peso di precipitato superiore a 15...., positivo debole o dubbio da 14 a 7, negativo sotto al 7. In questa stessa seduta alcuni dei presenti espressero il loro parere. Bodin disse non poter trarre conclusioni definitive non avendo esaminato che 500 sieri, ma però era sorpreso dalla semplicità e precisione del metodo. Non aveva ancora visto la R. V. positiva quando la sifilide non era in causa. Sabouraud disse che la R. V. sembrava non dare mai positività errate; M. Marcel Pinard disse che la mancanza di sensibilità la rendono dannosa e gli impediscono d'essere un metodo sifilimetrico. Possibilità che non potrà aversi con nessun metodo; Spillman riferì che aveva trovato la R. V. meno sensibile della R. Wa. Queyrat riassunse e concluse non poter la R. V. essere un metodo di sifilimetria. In un articolo apparso poi nella *Presse Médicale* del 1924, Demanche e Guenot dissero che le loro conclusioni erano state tratte prima che Vernes avesse fatto conoscere la statistica sopra accennata.

Brocq basandosi sui lavori eseguiti da diversi autori concluse non potersi dichiarare la R. V. meno sensibile che le altre reazioni sierologiche e sopratutto della R. Wa.

Lortat-Jacob e Legrain riferirono le loro esperienze di confronto fra la R. Wa., R. Hecht; e R. V. Su 2 casi di sifilide I i risultati furono concordi. In 11 casi di sifilide II la concordanza fu pure completa (valori di molto superiori al 27). Su 7 casi di sifilide cutanea III e nervosa in 6 casi concordanza completa, in 1 caso (tabe) la R. Wa. e la R. Hecht negativa, la R. V. dette 4. Su 8 casi di non sifilitici, in 7 casi concordanza completa, in 1 caso R. Wa. negativa, R. Hecht positiva parziale, R. V. dette 0, (sclerodermia). Su 23 casi di sifilide in trattamento 12 casi concordi, degli 11 rimanenti 3 dettero la R. Wa. e R Hecht positiva, la R. V. dette 32, 22, 22 (secondo gli autori non si può ammettere la concordanza, perchè i valori espressi dalla R. V. sono troppo bassi!); 3 casi dettero la R. Wa. e R. Hecht positiva, la R. V. dette 9, 6, 4; 1 altro caso la R. Wa. fu negativa, la R. Hecht positiva parziale, la R. V. dette 0; in 4 casi la R. Wa. e R. Hecht furono negative, la R. V. dette una volta 5, due volte 4, una volta 3. Da questi risultati gli autori hanno creduto di dover concludere che la R. V. è meno sensibile della R. Wa. e specialmente della R. Hecht. Brocq che ha esaminato il loro lavoro non è di questo parere. In un articolo poi della *Presse Médicale* gli autori dissero che le loro conclusioni erano state tratte prima che Vernes facesse conoscere la statistica su riportata.

Gautier Georges riportò un caso in cui la R. Wa. e R. Hecht furono positive mentre la R. V. fu negativa nel siero e nel liquor.

Gastou e Betoux su 919 casi confrontati con la R. Wa., la R. Hecht, la R. Calmette e Mossol R. V. trovarono 679 concordanze, 240 discordanze e considerarono la R. V. più sensibile che la R. Wa. e R. Hecht per l'estensione della sua scala.

Hudelo e Rabut su 12 casi confrontati con la R. Wa. e R. Hecht dicono che la R. V. fu positiva 4 volte, 2 volte fu sotto la positività assoluta rap-

presentata da 27, e 6 volte fu negativa, cioè al disotto di 6. Conclusero che le reazioni di flocculazione non possono colmare l'insufficienza della R. Wa. e R. Hechet perchè il più delle volte esse sono in difetto.

Baylis, Scheplaar, Mac Neal confrontarono 1000 casi e ritennero i risultati della R. V. molto soddisfacenti, ma tale reazione deve essere unita alla R. Wa. sia per la diagnosi come per la terapia.

Cornaz Georges, Gelonesi, Bergeron e Tommasi discussero teoricamente gli svantaggi e i vantaggi del metodo di Vernes.

Simon Cl. studiò l'efficacia dei medicamenti per mezzo della curva sierologica data dalla R. Wa., R. Hecht e R. V. Concluse che la R. V. conferma ciò che già si sa sopra la frequenza della negativizzazione delle reazioni e sul tempo necessario a questa durante il trattamento. Ma la R. V. dà molto più presto che la R. Wa. e R. Hecht indicazioni sopra l'azione del medicamento e sovente tali indicazioni son messe in evidenza dalla prima settimana.

Innanzi tutto credo convenga in tutto ciò distinguere la R. V. dall'intero metodo di sifilimetria di Vernes, per cui occorre l'esperienza di molti anni prima di accettarne le conclusioni cliniche. Io mi sono occupato solo della R. V. A tale scopo ho eseguito la Reazione in 2056 sieri di ammalati affetti da sifilide nei diversi stadi, trattata e non trattata, e in pazienti colpiti da differenti dermatosi (Lupus volgare e eritematoso, eczemi, psoriasi, eritemi, nevrodermiti, lepra, tricofizie, scabbia, ecc., ecc.) nonchè da blenorragia con le sue complicanze, e da ulceri veneree.

Ho messo a confronto i risultati da me ottenuti, con quelli della R. Wa. (1) e della reazione dell'intorbidamento di Meinicke (M. T. R.) che sono state eseguite contemporaneamente dal Dr. Spicca.

Riferisco i risultati interamente, date le difficoltà di confronto, non avendo le citate reazioni termini uguali; ed ho fatto le seguenti divisioni: I, sieri di non sifilitici; II, sieri di sifilitici; *a*) sifilide I; *b*) sifilide II; *c*) sifilide III, e sifilide latente; *d*) sifilide congenita e ditrofie ad essa imputabili; *c*) sifilide già trattata, sifilide in trattamento e sospetto di sifilide.

Ho eseguito inoltre punture lombari e relativo esame del liquor, ma la esiguità del numero non mi permette di trarre per ora ancora alcuna conclusione sui confronti.

I. — Sieri di non sifilitici.

Su 815 sieri, il risultato fu negativo con tutte le reazioni in 596, uno fu positivo per la R. Wa. e M. T. R. e la R. V. dette 97, si trattava di un caso

(1) La tecnica della R. Wa. è stata quella stessa che in Germania è resa obbligatoria dal governo tedesco e che io stesso appresi nell'Istituto di Terapia Sperimentale di Francoforte sul Meno. La tecnica della M. T. R. è stata quella descritta dall'autore.

Per la lettura di queste reazioni sono state usate le seguenti denominazioni: negativa: —; subpositiva: ±; positiva dubbia +; positiva debole: ++; positiva: +++; positiva forte: ++++, che per altro per brevità molte volte in questo lavoro non sono indicate che con l'abbreviazione neg. e pos.

di leprà. Per i restanti 219 si ebbe il seguente risultato: in 188 la R. Wa. e M. T. R. furono negative, la R. V. dette l'1.2 in 78; il 3.4 in 87; il 5.6 in 19; il 7 in 3 (Prurigine, Eczema, Psoriasi); il 18 in uno (Lepra); la R. Wa. e M. T. R. furono pos. (+, + + +), la R. V. dette 0 in 2 casi (uretrite blenorragica entero-posteriore) (1); la R. Wa. fu neg. e la M. T. R. positiva (+, ±, + + la R. V. 0 in 21; la R. Wa. pos. (+ + + +), la M. T. R. neg., la R. V. 4 e 97 in 2 (Scabbia e Lepra); la R. Wa. neg. M. T. R. pos. (+); R. V. 1.2.3. e 7 (2) in 5; la R. Wa. pos. (+ + +) M. T. R. neg., R. V. 0. in un caso (Lupus volg.).

Innanzi tutto si osserva che nel 73.13 % dei sieri non sifilitici la R. V. dà 0 e nel 75.82 % è concorde con la R. Wa. e M. T. R., ma in una parte non indifferente e precisamente nel 9.52 % può dare l'1.2; nel 10.63 % il 3.4; nel 2.86 % il 5.6.

Il 7 è stato osservato 4 volte (0.6 %) ed in dermatosi in cui è noto che esistono alterazioni anche nel sangue come eosinofilia e albuminuria. Al disopra di 7 non si è osservata aspecificità, se però si esclude la Lepra, cosa che del resto è già conosciuta anche per le altre reazioni e non è ignota a Vernes stesso. A questo riguardo si può dir solo che forse, (dico forse perchè troppo poche sono le mie osservazioni) un valore alto della R. V. nella Lepra è più frequente che la positività della R. Wa. e M. T. R.

II. — Sieri di sifilitici.

a) *Sifilide I.*

Su 109 sieri, in 52 l'accordo fu completo e precisamente: in 29 la R. Wa. e M. T. R. furono neg., la R. V. dette 0; in 23 le prime pos. la R. V. espresse un numero superiore a 27. in 21 sieri la R. Wa. e M. T. R. furono positive, la R. V. dette il 3 in un siero e il 5.6 in 5 altri, l'8 in uno, dall'11 al 27 in 14. Divergenze si ebbero in 36 sieri, in 20 dei quali la R. Wa. e la M. T. R. furono neg. la R. V. dette l'1.2 in 7; il 3. 4. 5 in 13; l'8. 10. 15. 17 in 5; negli altri 11 sieri si ebbe la R. Wa. neg. la M. T. R. pos. (+), la R. V. 0 in 4 sieri; la R. Wa. neg. la M. T. R. pos. (+, + + + +) la R. V. 3.5.11 in 3; la R. Wa. pos. (+ +), la M. T. R. neg., la R. V. 89.12 in 3 sieri; la R. Wa. e la M. T. R. pos. (+ +) la R. V. 0 in un siero.

Tralasciando i numeri bassi della R. V., compresi fra lo 0 ed il 6, che possono creare confusione nell'interpretazione clinica del valore della R. V., si ha che essa in confronto alla R. Wa. fu fu più precoce 7 volte, in con-

(1) In uno di questi, l'esame sierologico ripetuto dopo tre giorni fu completamente negativo.

(2) Questo numero si ebbe in un caso di scabbia in cui l'esame del sangue, ripetuto dopo guarita la dermatosi e dopo due iniezioni di 914 fu completamente negativo.

fronto alla M. T. R. 8 volte, mentre quest'ultima fu più precoce della R. V. 3 volte.

b) *Sifilide II.*

Su 91 sieri la R. Wa. e la M. T. R. furono pos. la R. V. in due dette 9 e 21, nei rimanenti 89 dette numeri tutti superiori al 27.

Qui si può quindi considerare che la concordanza sia perfetta (100 %).

c) *Sifilide III e sifilide latente.*

In 225 sieri vi fu concordanza completa in 112. In 88 sieri la R. Wa. e la M. T. R. furono pos. la R. V. dette il 3. 4 in 6; il 5. 6 in 9; il 7. 8. 9. 10. 11 in 30; dal 12 al 18 in 26; dal 19 al 27 in 17. Le divergenze si ebbero in 25 sieri e precisamente la R. Wa. e la M. T. R. furono pos. la R. V. dette 0 in 8 sieri; in altri 8 sieri la R. Wa. e la M. T. R. furono neg., la R. V. dette una volta il 2; due volte il 3; e negli altri 5 il 4. 5. 6. 7. 8.; la R. Wa. fu neg., la M. T. R. fu pos., la R. V. dette 0 in altri 2 sieri; la R. Wa. fu pos. (+ +), la M. T. R. neg., la R. V. 0 in un altro; la R. Wa. fu pos. (+ +), la M. T. R. fu neg., la R. V. 8. 8. 25 in 3 altri; la R. Wa. fu neg., la M. T. R. fu pos., la R. V. 3. 12 85, negli ultimi 3.

Qui le divergenze sono lievemente aumentate e ciò è anche dato dal fatto che in questo gruppo ho dovuto racchiudere insieme sia per brevità, sia perchè molte volte, dal mio protocollo non mi è stato possibile separare la sifilide latente dalla sifilide III cutanea e viscerale, come pure qualche caso di sifilide nervosa. Devo però dire che quanto più le lesioni cutanee erano manifeste e avanzate tanto più la R. V. mi dette valori alti.

Solo se si escludono le cifre comprese fra lo 0 e il 6 si può dire che la R. V. è in difetto in confronto alle altre reazioni.

d) *Sifilide congenita e alterazioni distrofiche ad essa imputabili.*

Su 49 sieri in 31 si ebbe concordanza completa; in 19 di questi la R. Wa. e la M. T. R. furono neg., la R. V. dette 0; in 12 la R. Wa. e la M. T. R. pos., la R. V. dette il 5 e il 9 in 2; negli altri 10, valori superiori al 27. In altri 13 sieri la R. Wa. e la M. T. R. furono negative, la R. V. dette l'1.2 in 3; il 3 .4 in 6, il 5. 6 in 3; il 7 in uno. In altri 5 sieri la R. Wa. fu neg., la M. T. R. fu pos. (±, + +), la R. V. dette 0 in 3 sieri; e negli altri due dette il 3. 4.

Escludendo le cifre basse, la R. V. è in difetto in confronto alle altre due reazioni e in ispecie alla M. T.R.

e) *Sifilide in trattamento, sifilide trattata e sospetto di sifilide.*

Su 767 sieri si ebbe concordanza completa in 339. In altri 123 sieri la R. Wa. e la M. T. R. furono pos., la R. V. dette: l'1.2 in 6; il 3. 4 in 19; il 5. 6 in 19; il 7. 8. 9. 10. 11 in 34; dal 12 al 18 in 24; dal 19 al 27 in 21. Le divergenze si ebbero in 305 sieri e precisamente: la R. Wa. e la M. T. R. furono pos. e la R. V. dette 0 in 32 sieri; in altri 181 la R. Wa. e la M. T. R. furono neg., la R. V. dette l'1.2 in 54, il 3.4 in 85; il 5.6 in 37; il 7 in 3; il 10.13 in 2. In altri 65 sieri la R. Wa. fu neg., la M. T. R. fu positiva (+ +), la R. Wa. dette 2, 3, 4, 5, 7 in 21 sieri, e in 44 dette 0; in altri 16 sieri la R. Wa. fu pos., la M. R. T. fu neg., la R. Wa. dette 0. Negli ultimi 11 sieri la R. Wa. fu pos. (±), la M. T. R. fu neg., la R. V. dette 2, 3, 5, 7, 9.

Innanzi tutto si osserva come la concordanza della R. V. con R. Wa. sia lievemente superiore che con la M. T. R. Confrontando i valori bassi dati dalla R. V. in questo gruppo con quelli del gruppo dei non sifilitici si vede che essi sono in minor numero, ma pure frequentemente presenti, e ciò certamente a scapito della reazione. A tal proposito quindi risulta chiaro come a tali numeri si debba dare clinicamente una interpretazione assai differente a seconda che essi provengano da un individuo sifilitico o no.

Per migliore interpretazione di questi valori bassi espressi dalla R. V. riporto alcune grafiche di sifilitici in trattamento, nelle quali si può vedere come i piccoli numeri possano provenire da una curva sierologica assai elevata che per l'intervento della terapia vada man mano discendendo fino a raggiungere la negatività.

Le linee verticali indicano le divisioni dei mesi in quattro parti; le orizzontali la densità ottica espressa in centesimi di milligrammo da 0 a 150 della R. V. Accanto ai valori della densità ottica sono poste le espressioni della R. Wa. e M. T. R. che ho messo a differente altezza, a seconda dell'intensità, per tutta l'ampiezza della scala della R. V. per rendere più confrontabili che possibile i tracciati.

Nella parte superiore a linee corte e grosse, di differente lunghezza secondo le dosi, sono indicati i medicamenti. Il tracciato della R. Wa. è costituito da lineette e punti (—.—.—), quello della M. T. R. da lineette staccate (— — — — —), quella della R. V. da una linea piena.

I punti intercalati in questi tracciati indicano le date dei prelevamenti di sangue, e per la R. V. è pure segnato il rispettivo numero espresso.

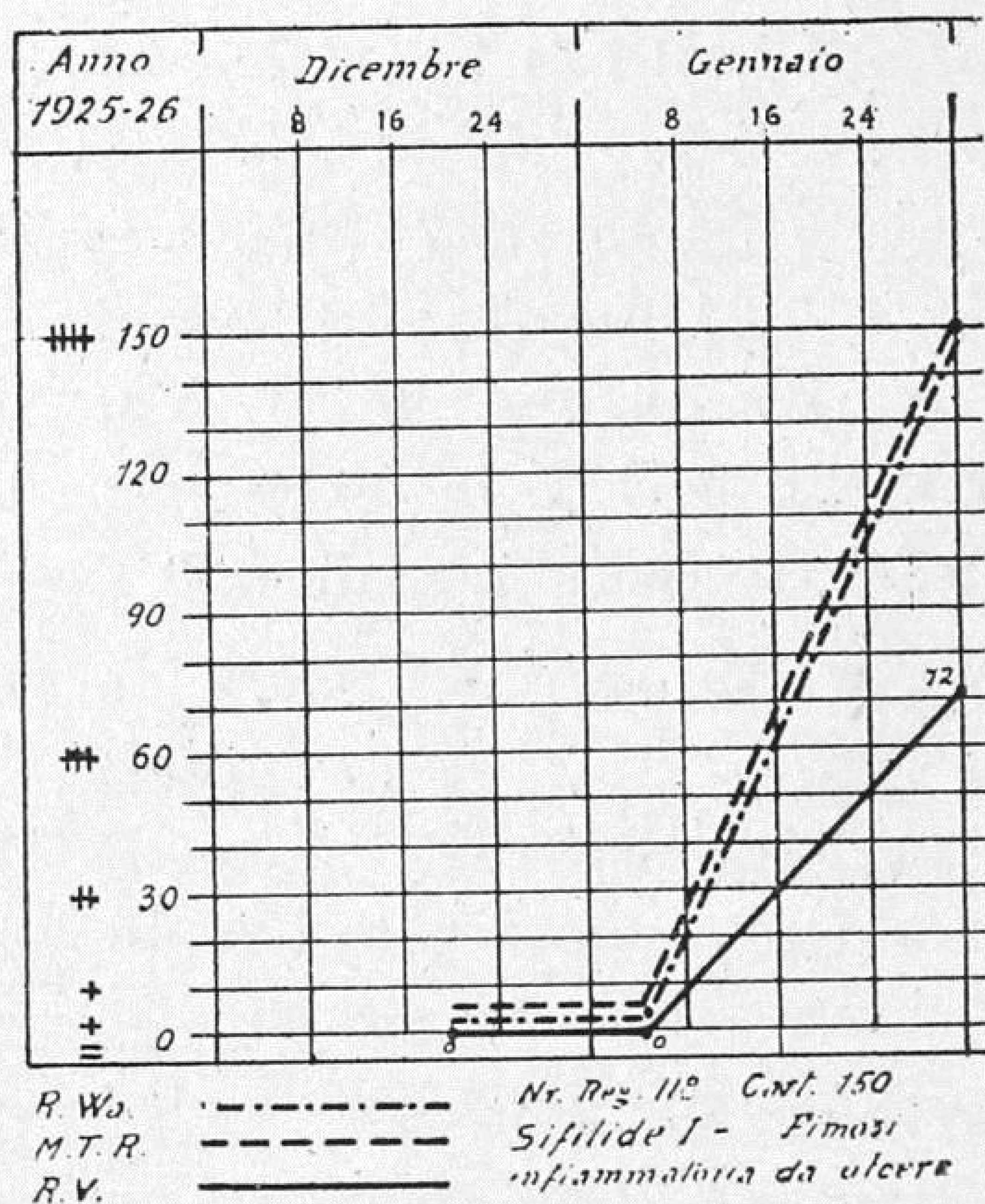
La puntura lombare è indicata con un punto più grande.

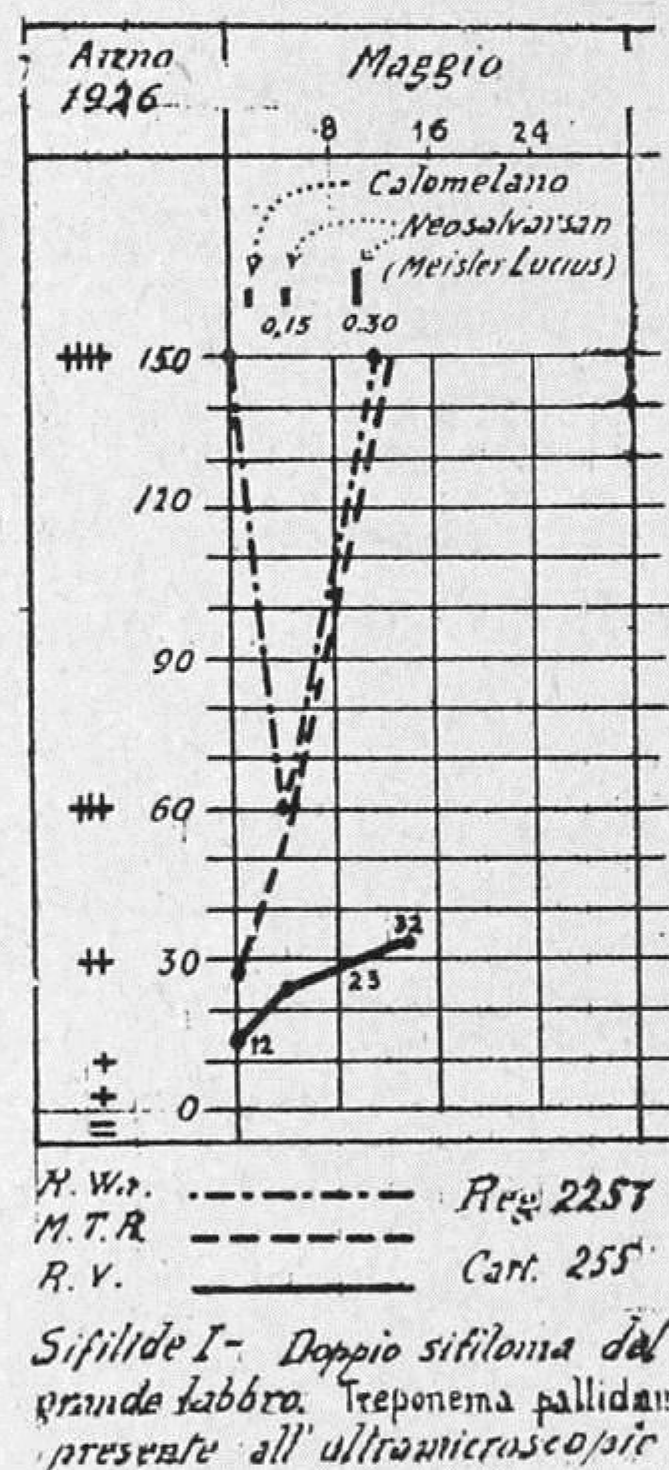
Interessante nella I e II grafica è il « crochet di Tzanck » non completo però, che nella II grafica potrebbe confermare ciò che Gouin, Brest e Leblanc, per analogia con la « riattivazione di Milian » chiamarono « attivazione ».

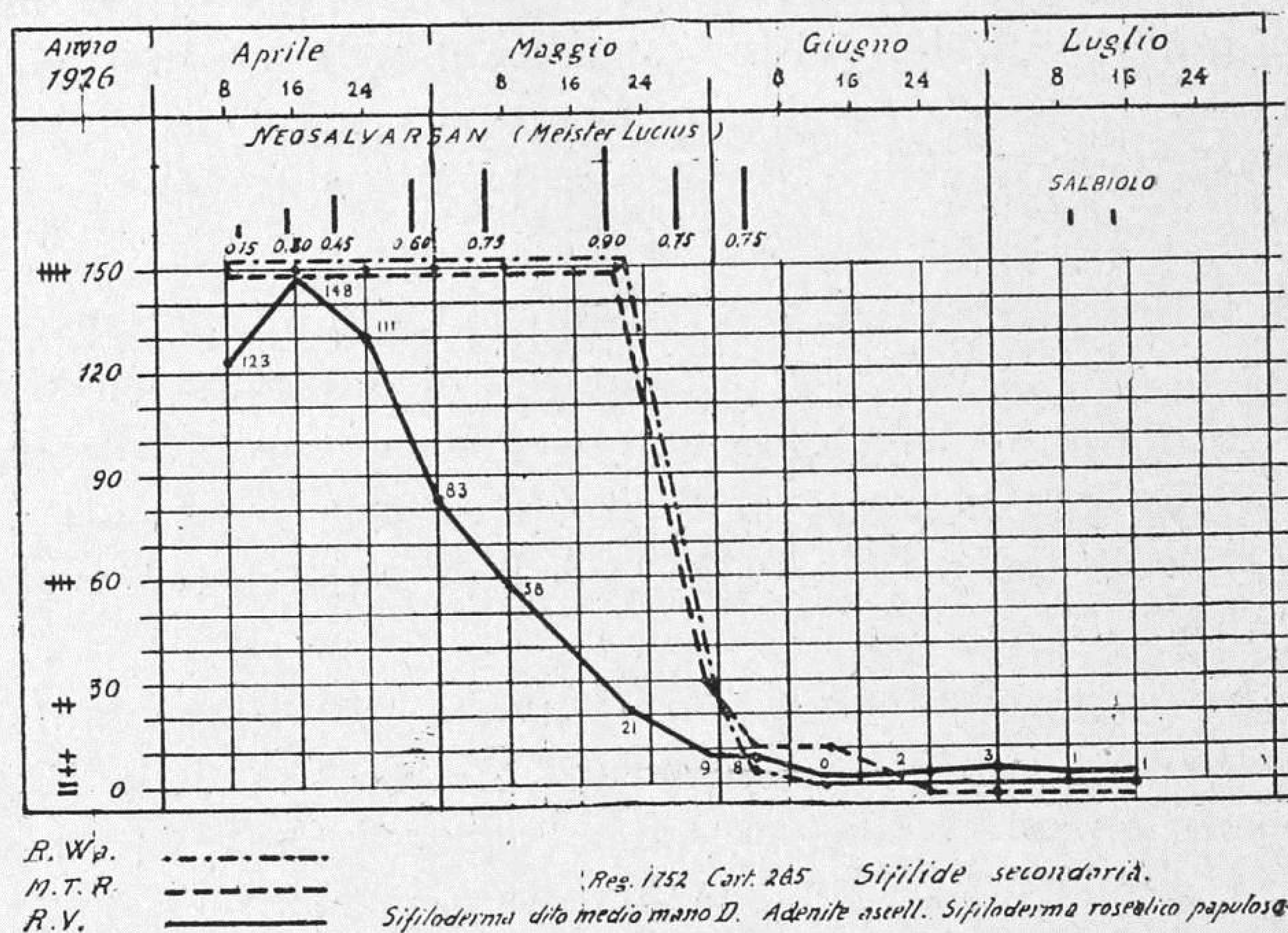
Nella III e V grafica questo « crochet » messo in evidenza dalla sola R. V. potrebbe corrispondere clinicamente alla reazione di Herxheimer; qui

poi è ancor più interessante perchè è provocato in ugual maniera ed intensità da due differenti medicamenti. (Neosalvarsan e Bismuto).

Inoltre in tutte le grafiche, tranne che nella prima e nella seconda, si osserva che mentre i tracciati della R. Wa. e M. T. R. sono quasi interamente

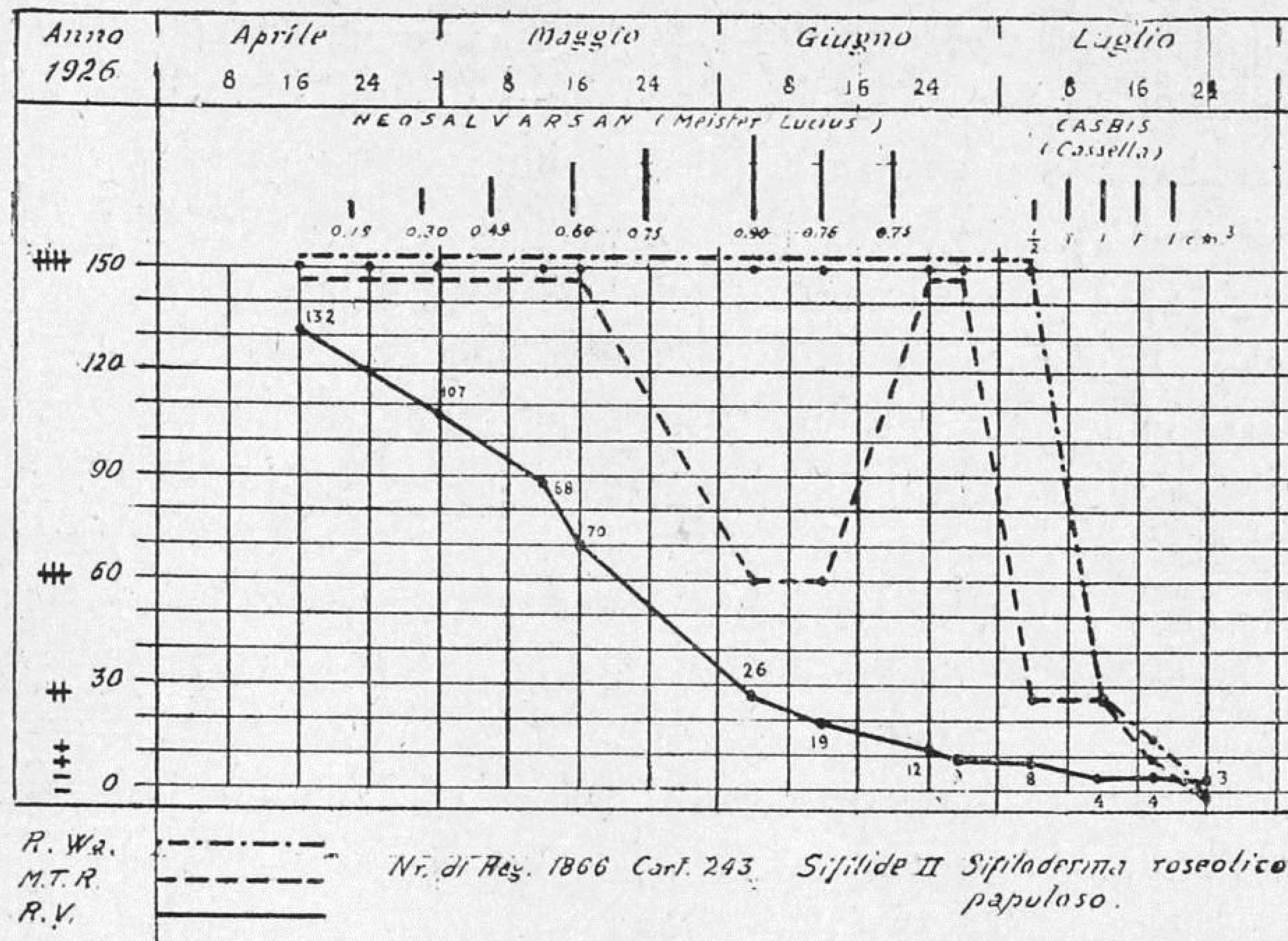


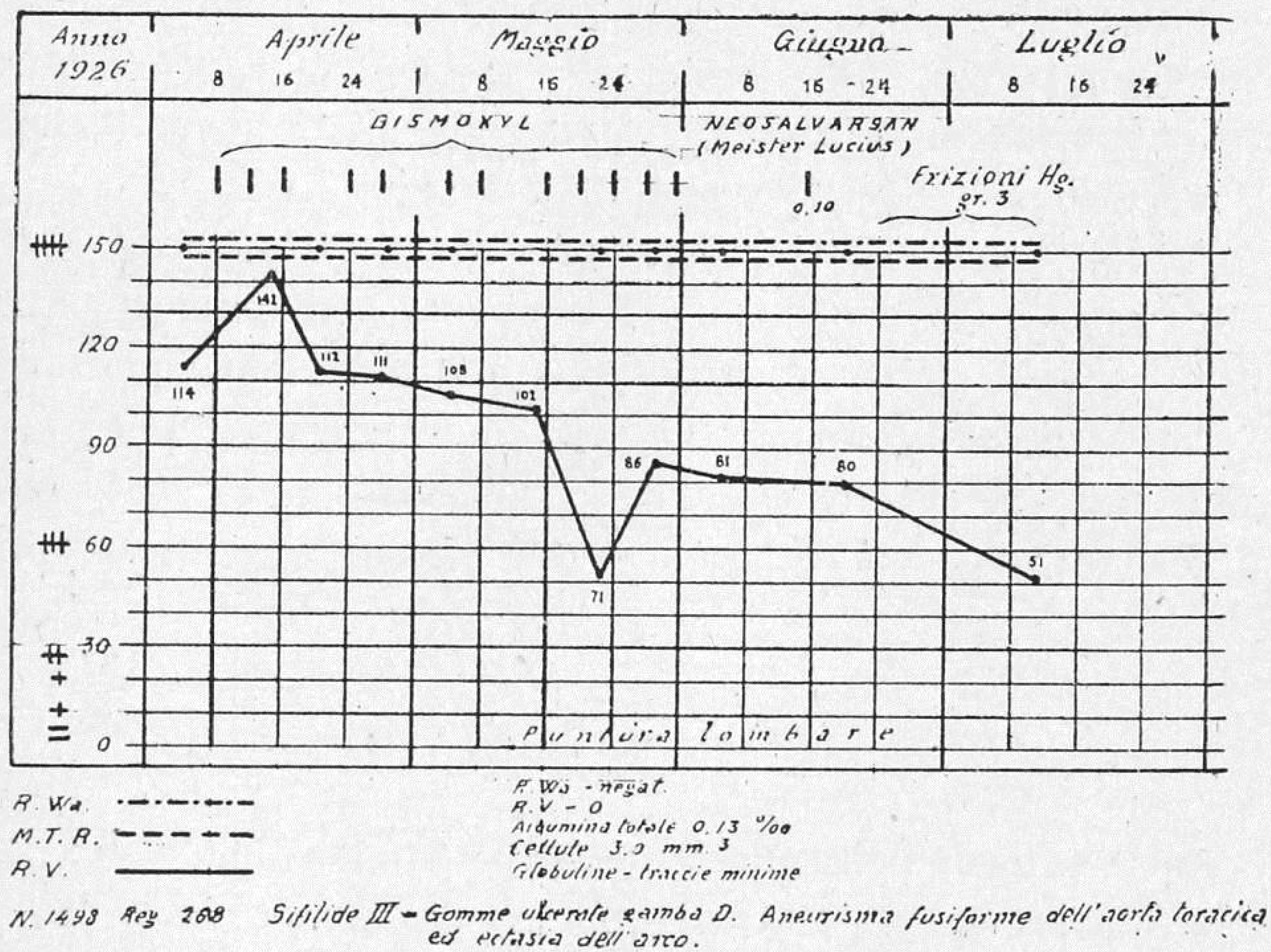


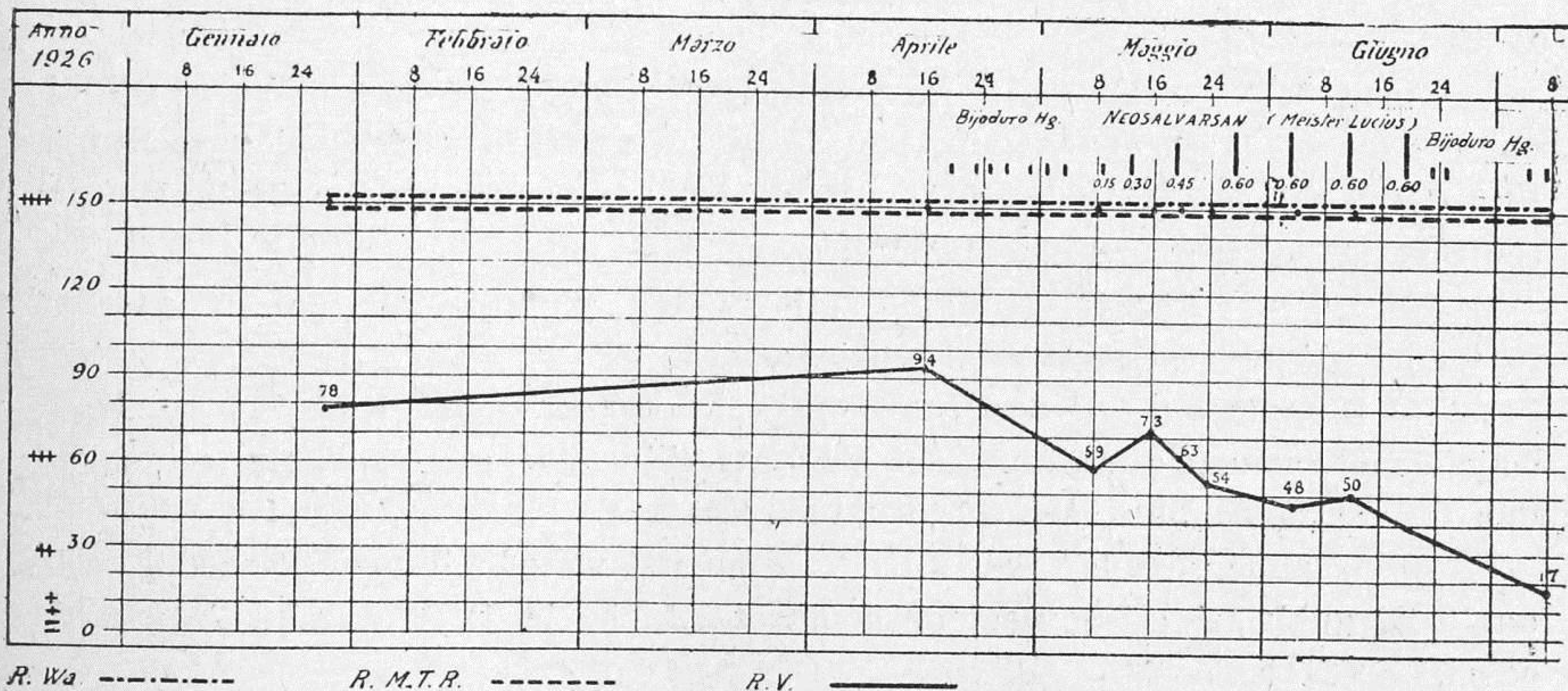


rettilinei e raggiungono la negatività con caduta addirittura per « crisi » (nella III e IV grafica), quello della R. V. mostra una linea fortemente spezzata che quasi sempre è anche in rapporto con la somministrazione del medicamento, e lo 0 è raggiunto gradualmente con una caduta per « lisi ».

Un'obiezione potrebbe essere mossa su queste grafiche, ed è precisamente quella che la R. V. raggiunge in breve tempo e più precocemente che le altre, un numero che non è ben netto e può far sorgere delle incertezze.


Anno 1926
Aprile
Maggio
Giugno
Luglio
NEOSALVARSAN (Meister Lucius)
CASBIS (Cassella)
R. Wa.
M.T.R.
R.V.
Nr. di Reg. 1866 Cart. 243 Sifilide II Sifiloderma roseolico papuloso.


Anno 1926
Aprile
Maggio
Giugno
Luglio
BISMOXYL
NEOSALVARSAN (Meister Lucius)
Frizioni Hg. gr. 3
Puntura lombare
R. Wa.
M.T.R.
R.V.
R. Wa - negat.
R.V. - 0
Albumina totale 0.13 ‰
Cellule 3.0 mm.³
Globuline - traccie minime
N. 1498 Reg. 268 Sifilide III - Gomme ulcerate gamba D. Aneurisma fusiforme dell'aorta toracica ed ectasia dell'arco.


Anno 1926
Gennaio
Febbraio
Marzo
Aprile
Maggio
Giugno
Bijoduro Hg.
NEOSALVARSAN (Meister Lucius)
Bijoduro Hg.
R. Wa
R. M.T.R.
R.V.
Nr. di Reg. 518 Cart. 265 Sifilide congenita. Sifiloderma roseolico tardivo figurato del Fournier.

Non si può ripetere che quello già detto, che cioè: ogni cifra ha un valore suo proprio a seconda che essa proviene da un individuo sifilitico o no.

Ci si potrebbe allora chiedere quali siano i vantaggi della R. V. di fronte alla R. Wa. e M. T. R. Secondo il mio modesto parere uno appare indiscutibilmente chiaro ed è precisamente quello di potere per mezzo della sua ampia scala e più che altro della sensibilità della reazione, controllare in tempo assai più breve e con una maggiore precisione l'effetto dei medicamenti impiegati specialmente nella sifilide antica come già disse Clément Simon.

Riguardo al valore intrinseco della reazione, nei suoi numeri più bassi, io ritengo che esso si debba riguardare sotto due punti di vista un po' differenti: se si considera la reazione dal punto di vista del laboratorio si deve ammettere che essa è indubbiamente assai più sensibile della R. Wa. e M. T. R. perchè dimostra le minime alterazioni del siero anche in affezioni non sifilitiche. Alterazioni che data la precisione degli apparecchi non possono imputarsi ad errori di tecnica che per 2 o 3 centesimi di mmgr.

Dal punto di vista clinico invece questa forte sensibilità ai mutamenti del siero che possono dipendere da cause patologiche o da fattori individuali a noi sconosciuti, è evidentemente uno svantaggio perchè può intendersi come aspecificità, o per lo meno essa crea delle incertezze!

Riguardo poi alla possibilità di poter misurare l'infezione sifilitica io ritengo che non vi siano gli elementi sufficienti nè per ammetterla nè per negarla. In ultima analisi noi non conosciamo con precisione quali sostanze cooperino a determinare la differenza fra siero normale e sifilitico. Opinioni genialissime sono state formulate ma troppe obbiezioni sono state mosse ad esse sì che una dimostrazione concreta non è per ora ancora stata data.

CONCLUSIONI.

Dopo di che, credo di poter brevemente concludere che:

1) La R. V. è più sensibile ai mutamenti del siero della R. Wa. e M. T. R.;

2) La R. V. è specifica per la sifilile in attività quanto la R. Wa. e M. T. R.;

3) La R. V. sembra più precoce nella sifilide I che la R. Wa. e in minor grado che la M. T. R. Nella sifilide in trattamento sembra che raggiunga lo 0, press'a poco insieme alla negatività della R. Wa. e della M. T. R., ma esprime un po' troppo precocemente valori bassi;

4) La R. V. ha il vantaggio sulle altre reazioni di mettere in evidenza in tempo più breve l'effetto del medicamento;

5) L'impiego degli apparecchi per la tecnica della R. V. permettono maggior precisione e costanza dei risultati riducendo gli errori di tecnica ad una differenza di due o tre centesimi di mmgr.;

6) L'impiego isolato della R. V. (non del metodo intero) come del resto quello di qualsiasi altra reazione compresa anche la R. Wa. non è però da consigliare.

AUTORIASSUNTO.

L'A., dopo aver succintamente esposto i principi fondamentali del metodo di sifilimetria di Vernes, ed i differenti pareri degli AA. che hanno trattato l'argomento, riferisce i risultati ottenuti dal confronto con la R. Wa. e M. T. R. su 2056 sieri. Riferisce inoltre di aver tenuta distinta la R. V. dall'intero metodo di sifilometria per il quale occorre l'esperienza di molti anni prima di accertarne le conclusioni cliniche. Riporta sei grafiche di sifilitici in trattamento per la dimostrazione delle curve sierologiche e conclude che:

la R. V. è più sensibile ai mutamenti del siero che la R. Wa. e la M. T. R.;

la R. V. è specifica per la sifilide in attività quanto la R. Wa. e M. T. R.;

la R. V. sembra più precoce della sifilide primaria che la R. Wa. e in minor grado che la M. T. R. Nella sifilide in trattamento sembra che raggiunga lo 0 presso a poco insieme alla negatività della R. Wa. e della M. T. R., ma esprime un po' troppo precocemente valori bassi. La R. V. ha il vantaggio sulle altre reazioni di mettere in evidenza l'effetto del medicamento;

l'impiego degli apparecchi per la tecnica della R. V. permettono maggior precisione e costanza dei risultati riducendo gli errori di tecnica ad una differenza di due o tre centesimi di mmgr.; l'impiego della R. V. (non del metodo intero) come del resto quello di qualsiasi altra reazione compresa anche la R. Wa. non è però da consigliare.

BIBLIOGRAFIA.

Baylis, Shediaar, Mach, Neal. Arch. of Derm. and Syph., vol. 12, n. 2, p. 242, 1925.
Bergeron. Presse médicale, n. 46, 1925.
Bodin. Bull. de la Soc. Franç. et Derm. et Syph., p. 503 e seg., 1923.
Brocq. Presse médicale, nn. 42 e 44, 1924.
Cornaz. Rev. Med. de la Suisse romande, Jg. 43, n. 4, p. 262, 1923. (R. Z. für H. u. G., p. 134, Bd. 9, 1924).
Cornwall, Leon H. Arch. of Derm. and Syph., vol. 5, n. 4, p. 423, 1922.
Demanche, Guénot. Bull de la Soc. Franç. de Derm. et Syph., p. 494, 1923; Presse médicale, n. 49, p. 526, 1924.
Flaudin. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syph., p. 323, 1922.
Gautier. Journ. des pratic. Ig. 37, n. 26, p. 424, 1924. (R. Z. für H. u. G., Bd. 10, p. 385, 1924).
Gastou, Betoux. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syph., Ig. 31, n. 1, p. 90 e 160, 1924.
Gelonesi. Annali di Medicina Nav. e Col., maggio-giugno 1924.
Gonin, Réné. Rev. de la Suisse romande, Ig. 41, n. 8, p. 477, 1921. (R. Z. für H. u. G., Bd. 3, p. 306, 1922).
Gougerot. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syph., p. 323, 1922.
Helouin. Clinique Ig. 17, n. 2, p. 36, 1922. (R. Z. für H. u. G., Bd. 6, p. 188, 1923); Journ. de méd. de Paris. Ig. 41, n. 33, p. 651, 1922. (R. Z. für H. u. G., Bd. 7, p. 107, 1923).
Hudelo, Rabut. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syph., p. 214, 1924.
Leredde. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syph., p. 321, 1922.

LORTAT-JACOB, LEGRAIN. Bull. de la Soc. Méd. des hôp., p. 248, 1923; Presse médicale, n. 49, pag. 527, 1924.
PINARD. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syph., p. 503 seg., 1923.
QUEYRAT. Ibid., p. 503 seg., 1923.
RAVAUT. Ibid., p. 322, 1922.
RUBINSTEIN. Ibid., p. 201, 1922.
SABOURAUD. Ibid., p. 503, 1923.
SIMON CL. Ibid., p. 243, 1926
SPILLMANN. Ibid., p. 503, 1923.
STRUMMIA M. Arch. of Derm. and Syph., vol. 8, p. 50, 1923.
TOMMASI. Giornale Italiano di Derm. e Sifil., fasc. II, p. 785, 1925.
VERNES. *Atlas de Syphilimétrie*, 1920; *Les états de la Syphilimétrie*, fasc. I, 1909-1922; *L'organisation de la Syphilimétrie*, fasc. II, 1923; *La portée sociale de la mésure de l'infection syphilitique*, fasc. III, 1924.
Per altra Bibliografia, vedi: VERNES, luoghi citati.

Roma, 15 novembre 1926.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: A. DIONISI.

Gli effetti dell'asportazione delle capsule surrenali nel coniglio sui vasi e sui principali sistemi organici

per il dott. FILIPPO GUCCIONE, aiuto.

(*Continuazione e fine, vedi fascicolo precedente*).

Riassumendo i risultati della seconda serie di esperienze si ha:

Dei 4 conigli impiegati due furono biectomizzati e due emiectomizzati.

La biectomia fu eseguita in due tempi: con un intervallo di 23 giorni nel 1° con., di 27 nel 2°.

La durata in vita dopo la biectomia fu di giorni 6 nel 1° con., di 43 nel 2° morto per soffocazione avendo spinto per errore la colesterina nelle vie respiratorie). I due emiectomizzati sopravvissero il 1° 57 giorni, il 2° venne ucciso dopo 130 giorni.

Nel 2° con. si rinvennero tre piccole caps. accessorie lungo la cava inferiore; in nessun coniglio residui delle caps. asportate.

Nei due con. emiectomizzati la caps. di sin. è notevolmente ipertrofica, specie nel 2°: peso rispettivamente cgr. 22-49.

Dei due biectomizzati il secondo sopravvisse più a lungo. Va notato in proposito che per questo con. fu anche maggiore l'intervallo tra il primo e il secondo intervento.

L'emiectomia fu sempre ben tollerata; solo il 3° morì in 57ª giornata come è detto sopra.

Il peso nel primo coniglio diminuì dopo il 2° intervento; negli altri tre aumentò regolarmente.

Tutti e quattro furono sottoposti alla somministrazione di colesterina per via orale in emulsione oleosa (olio di olive). La quantità totale somministrata fu rispettivamente gr. 1,20, 12,60, 16,50, 30,60 e per l'olio cc. 25, 210, 275, 510.

Per quanto riguarda le alterazioni riscontrate nei vari organi può dirsi quanto segue:

Nessun segno di iperfunzione nell'ipofisi. Nel terzo coniglio si nota limitata infiltrazione grassa di alcuni gruppi di cellule e dello stroma. Nel 2° e 4° coniglio presenza di cellule pseudo-eosinofili nel lume dei capillari. Nessun sensibile aumento di peso che oscilla tra due o tre cgr.

Nessuna modificazione a carico della tiroide.

Il timo nei primi tre conigli è ben conservato; atrofico il 4°. Peso rispettivamente gr. 2,25, 2, 2,25, cgr. 40. Corpuscoli di Hassal scarsi in tutti e quattro i conigli.

Poco accentuata la reazione da parte degli elementi del reticolo nei primi tre.

L'atrofia nel 4° con. è caratterizzata da una trasformazione grassa di alcuni lobuli e da neoformazione di connettivo. Notevole appare inoltre la reazione da parte degli elementi del reticolo tanto nella corticale che nella midollare. Degno di menzione l'accumulo di linfociti in vasi venosi e più linfatici.

Degne d'interesse sono le alterazioni rilevate nell'aorta del 2° e del 4° con. Mancano nel 1° certamente in rapporto con la scarsa resistenza dell'animale alla biectomia il che portò a una minore somministrazione di colesterina.

Tali lesioni sono caratterizzate da uno slaminamento delle fibre elastiche poste immediatamente al di sotto dell'endotelio, le quali mostrano tutte le fasi della degenerazione, dalla granulare alla necrosi. In mezzo a tali fibre si rinvengono degli elementi cellulari di forma globosa con abbondante protoplasma carico di grassi birifrangenti e a volte monorifrangente.

Nel terzo con. si rinviene una placca rilevata che si dimostra costituita da fibre elastiche slaminate e alterate.

Nel cuore degli ultimi tre conigli si rinvenne infiltrazione grassa più o meno estesa a gruppi di fibre. Nel secondo limitati focolai di sclerosi e focolai di infiltrazione che ricordano i noduli di Aschoff e presenza di cellule pseudoeosinofile.

In alcune arterie del 4° con. si nota la presenza di lesioni che ricordano quelle rielevate nell'aorta.

Nel fegato di tutti e quattro i con. si nota infiltrazione grassa: limitata nel 1°, più grave negli altri tre. Nel 1° coniglio accumuli di cellule nella compagine di lobuli, i quali hanno tutte le apparenze di endoteli proliferati. Nel quarto altri elementi raccolti negli spazi periavventiziali o nel lume di capillari e che per il loro carattere morfoligico sono da interpretare come cellule di Kupffer. Modica in genere la reazione da parte delle cellule di Kupffer.

I follicoli linfatici della milza sono sempre ipertrofici, meno nel 1°. Attiva

la reazione da parte degli elementi del reticolo, i quali a volte sono necrotici. Nei seni della polpa del 4 coniglio si rinvengono accumoli di pseudo-eosinofili.

Nel 1° si rileva una manifesta per quanto limitata trasformazione fibrosa del reticolo; la fibroadenia è visibile anche nel 3° attorno alla arteria centrale di alcuni follicoli.

Nei reni nessuna alterazione di qualche rilievo.

Nel primo con., il solo maschio, si nota assenza totale di forme mature di spermatozoi, senza alcuna reazione da parte degli elementi interstiziali.

Nell'ovaia degli altri tre conigli spicca il notevole aumento degli elementi cellulari interstiziali per un maggiore contenuto di sostanze lipoidee. I follicoli sono in genere ben sviluppati; solo nel quarto si ha l'impressione come se l'uovo non possa raggiungere la perfetta maturità per l'accumolo di sostanze lipoidee nelle cellule granulose e nell'interstizio.

Per quanto riguarda le linfoglandole può dirsi che si ha una netta iperplasia dei follicoli linfatici e un considerevole aumento di volume degli elementi cellulari del reticolo, specie nei cordoni e nei seni intermediari costituendo in tal modo un vero blocco lipoideo. Tale reazione è più spiccata nei tre ultimi conigli.

Nel primo coniglio essendo stato esaminato anche il pancreas si notò una perfetta conservazione della glandola nei suoi vari costituenti.

Le tre piccole surrenali accessorie rivenute nel 1° con. constano di sola sostanza corticale.

Nei due emiectomizzati le caps. di sin. sono menifestamente ipertrofiche.

Nella corticale del quarto con. netti focolai mieloidi rappresentati dalla presenza di mielociti pseudo-eosinofili. Tali elementi per quanto è detto nella descrizione sono da interpretare come derivati dall'endotelio dei capillari e perciò locali.

Il midollo è in tutti e quattro funzionante. La reazione da parte degli elementi del reticolo piuttosto scarsa. Nel 2° coniglio aumento dei megacariociti, i quali per altro presentano alterazioni che vanno fino alla necrosi.

In alcuni di tali megacariociti si rinvengono delle formazioni piastrinoidi, ma che si esita a ritenerli come vere piastrine per il fatto che si rinvengono in megacariociti i quali presentano profonde alterazioni sia del nucleo che del protoplasma.

Rispetto al sangue può dirsi:

Nei due biectomizzati dopo il 2° intervento si ha un deciso aumento dell'emoglobina. Nel 1° dopo pochi giorni si riabbassa, ma è da tener presente che qualche giorno dopo l'animale moriva. Altro dato di fatto ben manifesto è l'aumento dei linf. picc.; incerte le variazioni degli altri elementi.

Nel terzo coniglio (1° emisc.) le determinazioni furono anche fatte prima dell'intervento. Al riguardo può dirsi che si ebbe un progressivo aumento dell'Hb, dei Gr. e dei GB. I linfociti in genere sono diminuiti; aumentati i monociti.

Rispetto ai precedenti biscapsulati non si notarono sensibili differenze.

Nel 4° con. (2° emisc.) si ottennero delle cifre pressochè uguali a quelle del precedente coniglio e dei biscapsulati.

Nel terzo gruppo di esperienze, riassumendo i risultati dell'esame dei vàri organi, si ha:

Il coniglio sopportò bene la emiectomia e aumentò di peso; la caps. sin. era nettamente ipertrofica.

Nessun residuo della caps. asportata. Colesterina somministrata gr. 21,30; olio cc. 355; adrenalina gcc. 153 = mgr. 7,65.

L'ipofisi perfettamente funzionante; peso cgr. 3; la tiroide non presenta nessuna particolare modificazione; il timo nettamente ipertrofico; peso gr. 2,70.

Notevoli le alterazioni dell'aorta nella quale oltre alla mesonecrosi adrenalinica si nota un considerevole aumento degli elementi sotto-endoteliali in modo da ricordare le cellule di Langhans proleferate. Quest'ultimo reperto ricorda quello dei conigli trattati con colesterina, ma è di gran lunga più accentuato.

Nessuna alterazione nel cuore. Il fegato presenta intensa infiltrazione grassa delle cellule epatiche e attiva reazione da parte delle cellule di Kupffer. La degenerazione grassa si osserva limitatamente anche nei reni. In questi come fatto degno di menzione si nota la presenza di netti focolai mieloidi nella midollare. Nel connettivo interlobulare si rinvengono tipiche plasmacellule, a volte in accumuli.

Nella milza si rileva una netta iperplasia dei follicoli e una intensa reazione da parte degli elementi del reticolo. In alcuni seni della polpa si rinvengono focolai mieloidi rappresentati da elementi poco differenziati, megacariociti, gl. rossi nucleati.

L'ipertrofia dei follicoli si constata anche nelle linfoglandole nelle quali è del pari intensa la reazione degli elementi del reticolo.

Nel testicolo si osservano numerosi spermatozoi maturi; le cellule interstiziali sono considerevolmente ipertrofiche, ma non aumentate di numero.

La capsula sin. è nettamente ipertrofica; nel lume di alcuni capillari si osservano cellule pseudo-eosinofile mono- o polinucleate.

Il midollo è del tipo funzionante. La reazione da parte degli elementi del reticolo abbastanza vivace.

Nessuna apprezzabile variazione nel numero dei gl. GR. e dei GB. sia rispetto al normale, sia rispetto agli emiscapsulati dei gr. precedenti.

In quanto alla formula leucocitaria si ebbe un indeciso aumento dei linf. picc. rispetto al normale; i pseudo eus. non subirono variazioni numeriche.

I risultati della quarta serie di esperienze, sono stati:

I due conigli furono il primo biscapsulato, il secondo emiscapsulato; nessun ulteriore trattamento.

Il secondo intervento nel biectomizzato fu eseguito a distanza di 28 giorni dal primo.

Gli animali aumentarono di peso e furono sacrificati rispettivamente dopo 101 e 131 giorni. La capsula sin. nel 2° con. è alquanto aumentata di peso (cgr. 16).

Nel biectomizzato non si rinvennero nè residui delle capsule asportate, nè capsule accessorie.

Notevole in queste il fatto che i peli in origine di un colorito grigio-chiaro, dopo il 2° intervento incominciarono ad assumere un colorito sempre più tendente al nero per diventare decisamente nero in prosieguo di tempo. Tale fenomeno rimase circoscritto alla regione del collo e della testa.

Per quanto riguarda le alterazioni rinvenute nei vari organi può dirsi quanto segue:

L'ipofisi e le tiroidi sono perfettamente funzionanti in entrambi i conigli.

Il timo nel biectomizzato è nettamente ipertrofico e con numerose cellule eosinofile; atrofico nell'emiectomizzato. In quest'ultimo si nota un ricco accumolo di linfociti in vasi linfatici e venosi. Scarsi i corpuscoli di Hassal. Peso rispettivamente gr. 3 e cgr. 49.

Nel cuore e nei vasi nessuna particolare alterazione.

Nel fegato del biectomizzato modica infiltrazione grassa; nulla nell'emiectomizzato.

Molto sviluppati i follicoli della milza; più nel primo. Ipertrofici gli elementi del reticolo in entrambi, ma più nel primo. Nel secondo si nota inoltre sclerosi di alcuni follicoli.

Nessuna alterazione nei reni.

Spermatozoi maturi in entrambi. Ipertrofia e iperplasia delle cellule interstiziali nel primo.

A carico delle linfoglandole si nota iperplasia dei follicoli, più spiccata nel primo.

Nel primo si osserva inoltre una eritrocateresi esagerata, presenza di cellule eosinofile numerose e di focolai mieloidi; nel 2° la reazione degli elementi del reticolo è meno vivace, spicca invece una estesa reazione plasmacellulare che va ritenuta linfogena.

Nel primo si ha un ricco accumulo di pigmento nelle cellule dello strato basale dell'epidermide in tratti di pelle prelevati in corrispondenza delle parti in cui i peli erano diventati neri.

Nella caps. sin. del secondo si nota netta ipertrofia della corticale e presenza di cellule eosinofile in scarso numero entro i capillari.

Perfettamente funzionante il midollo del femore in entrambi; numerosi i megalociti i quali in parte sono degenerati. In alcuni megacariociti del 2° con. si rinvengono in mezzo al protoplasma delle formazioni nucleari che nell'insieme ricordano le piastrine.

Nel 1° con. dopo il 2° intervento comparativamente ai valori ottenuti con le determinazioni fatte dopo il primo intervento si ebbe aumento di Hb. e dei linfociti piccoli, diminuizione dei pseudo-eosinofili.

Nel 2° con. emiscapsulato si ottennero delle cifre pressochè paragonabili a quelle del 1° con. dopo il biscapsulamento.

Infine, come risultato della quinta serie di esperienze, si è avuto:

Il primo coniglio ebbe somministrati in 72 giorni 114 gcc. di adrenalina al millesimo pari a mgr. 5,70. Nell'aorta ascendente si rinvenne una tipica necrosi della media.

Il secondo coniglio in 50 giorni ebbe somministrati gr. 25 di colesterina emulsionata in cc. 400 di olio di oliva.

Dei vari organi esaminati le più nette alterazioni si rinvennero nell'aorta ove nella porzione ascendente si rilevarono le stesse modificazioni già descritte a proposito del 2° con. del secondo gruppo e del coniglio del 3° gruppo.

Nel fegato si rinvenne infiltrazione grassa delle cellule epatiche, meno però che nei conigli del 2° gruppo.

In quanto agli elementi del reticolo solo nella milza e nelle linfoglandole sono aumentati di volume e carichi di gocciole di grasso. Tale comportamento si rileva anche nel timo e nel midollo, ma appena percettibile.

Nel 2° con. di questo gruppo l'Hb. dopo l'inizio della somministrazione della colesterina aumentò alquanto, dopo qualche tempo ritornò a delle cifre basse; i linfociti aumentarono; i pseudo-eos. in un primo tempo aumentarono, dopo con delle oscillazioni si mantennero intorno alla stessa cifra avuta prima dell'inizio dell'esperimento; i gr. linf. diminuirono.

Identici gli altri risultati.

RIASSUNTO GENERALE.

La resistenza alla emiectomia si ebbe in quasi tutti gli animali; solo uno morì dopo 57 giorni dall'intervento (1° con. emisc. 2° gr.). Tutti gli altri emiscapsulati furono sacrificati in epoche varie e in pieno benessere. In tutti si rinvenne un aumento di volume e di peso della capsula surr. sin.

I biectomizzati sopravvissero rispettivamente 3-6-7-30 giorni. Degli altri tre uno moriva dopo 43 giorni (2° con. 2° gr.) per un incidente durante la somministrazione della colesterina; gli altri due furono uccisi rispettivamente dopo 100 e 101 giorno in pieno benessere.

La biectomia fu sempre eseguita in due tempi a intervalli di 23-30 giorni. Così i conigli biectomizzati possono dividersi in due gruppi:

1) conigli visssuti fino a un massimo di 7 giorni dopo il 2° intervento;

2) conigli vissuti fino a un mese e sacrificati dopo oltre tre mesi; in questo gruppo va compreso il coniglio morto per incidente in 43ª giornata.

Confrontando il protocollo delle esperienze si rileva: 1) nei conigli del 1° gruppo il secondo intervento venne eseguito dopo 23-25 giorni dal primo. All'autopsia non si rinvennero nè residui di capsule, nè capsule accessorie; 2) Nei conigli vissuti più a lungo il secondo intervento fu eseguito dopo 27-30

giorni dal primo. All'autopsia, ad eccezione di uno (1° con. 4° gr.), si rinvennero delle capsule access. lungo la cava inferiore. In uno (4° con. 1° gr.) si notò la presenza di un residuo di caps. destra non asportato, il quale si era enormemente ipertrofizzato fino a superare in volume e in peso una comune capsula.

Il peso di tutti i biectomizzati aumentò dopo il secondo intervento ad eccezione dei tre che vissero solo pochi giorni.

La quantità di adrenalina e di colesterina somministrata varia in rapporto alla durata dell'esperimento per ogni singolo coniglio.

Così per l'adrenalina si va da un minimo di mgr. 0,30 (1° con. 1° gr.) a un massimo di mgr. 7,65 (4° con. 1° gr. e con. 3° gr.); il controllo normale (1° con. 5° gr.) ne ricevette mgr. 5,70.

Per la colesterina si va da un minimo di gr. 1,20, olio di oliva cc. 25 (1° con. 2° gr.) a un massimo di gr. 30, 60, olio cc. 510 (4° con. 2° gr.). Ricordo che il con. del 3° gr. ne ricevette gr. 21,30, olio cc. 355; il controllo normale (2° con. 5° gr.) gr. 25, olio cc. 400.

Notevole nel 1° con. 4° gr. il fatto che i peli della testa e del collo dopo qualche tempo dal secondo intervento divennero completamente neri. Istologicamente si ebbe la dimostrazione morfologica di tale fenomeno in un accumolo notevole di pigmento nelle cellule dello strato basale dell'epidermide a differenza dei conigli controllo nei quali lo scarso pigmento si trova solo nei cromatofori connettivali del derma.

Riguardo alle alterazioni rinvenute nei vari organi può dirsi:

L'*ipofisi* in tutti i conigli non mostrò sensibili variazioni di peso. In nessun caso fu dato di osservare presenza di figure di cariocinesi, per quanto diligentemente ricercate.

Solo fatto da ricordare: 1) intensa iperemia nel 1°-3° con. 1° gr., più intensa nel 1° tanto da determinare a volte atrofia di gruppi di cellule; 2) presenza di scarse cellule eosinofile nel lume dei capillari (2°-4° con. 2° gr.).

Nella *tiroide* nessuna modificazione.

Il *timo* in quasi tutti i conigli è ben conservato; in alcuni anzi si nota una netta prevalenza della corticale sulla midollare. Tale fatto è spiccatissimo nel 1° con. 4° gr.

I corpuscoli di Hassal sono sempre scarsi, comunque mai ipertrofici.

Scarsa in genere la reazione da parte degli elementi del reticolo.

Nel 1°-2° con. 1° gr. si nota iperemia ed emorragie.

Del tutto differente è il comportamento del timo nel 4° con. del 1° e 2° gr., e nel 2° del 4° gr. In tali animali infatti è nettamente ipotrofico, come risulta dai valori ponderali rispettivamente di gr. 1,40, cgr. 40-49; i due ultimi sono emiectomizzati.

Tale comportamento che non trova riscontro negli altri conigli em. è di difficile interpretazione. Per il 1° può invocarsi la circostanza che in esso si svolse un processo suppurativo cronico, per quanto non ne soffrisse lo stato generale dell'organismo, come risulta dall'aumento di peso.

Per gli altri due manca qualsiasi ragione soddisfacente. Non può invocarsi l'emiscapsulamento perchè non si comprenderebbe il diverso comportamento degli altri conigli. L'età in essi era a un dipresso pari a quella degli altri animali. Non è possibile attribuirlo a cattive condizioni di ambiente o di nutrizione perchè tutti gli animali furono sottoposti a un identico trattamento.

A ogni modo pur restando indecisa la ragione dell'atrofia il loro reperto offre delle particolarità importanti. In tutti e tre si nota infatti un considerevole accumolo di linfociti nei vasi venosi e più nei linfatici. I corpuscoli di Hassal mancano del tutto o sono eccezionali. Notevole nel 1° coniglio la presenza di granuli di pigmento raggruppati attorno al nucleo in alcune cellule di tali corpuscoli.

In ispecie nel secondo si nota una spiccata reazione da parte degli elementi del reticolo tanto nel dominio della corticale che della midollare.

Nel *miocardio* le alterazioni sono caratterizzate: 1) dalla presenza di focolai di sclerosi che per i loro caratteri vanno considerati più come focolai di miofibrosi, che miocarditici. Tali lesioni si riscontrarono nel 2°3° con. 1° gr. e nel 2° con. 2° gr.;

2) dalla presenza negli strati sottoendocardici e frammezzo alle fibre muscolari di elementi cellulari linfocitari e di fibroblasti riuniti in accumoli così da ricordare i noduli di Aschoff. Tali lesioni si rinvennero nel 1°-2° con. 1° gr. e nel 2° del 2° gr.;

3) da infiltrazione grassa delle fibro-cellule muscolari nel 2°-3°-4° con. 2° gruppo.

Interessanti le alterazioni riscontrate nell'*aorta*. Esse sono così caratterizzate:

1) presenza di focolai di necrosi adrenalinica della media (2° con. 1° gr., con. 3° gr., 1° con. 5° gr.);

2) presenza di cellule globose o del tipo Langhans immediatamente al disotto dell'endotelio e tra i fasci superficiali delle fibre elastiche che appaiono dissociate e più o meno alterate. Tali cellule sono molte grosse con nucleo piccolo e protoplasma spugnoso per evidente infiltrazione grassa (2°-4° con. 2° gr., con. 3° gr., 2° con. 5° gr.);

3) presenza di una placca rilevata sull'intima, nettamente circoscritta e costituita da connettivo e da fasci di fibre elastiche prevalenti sul connettivo (3° con. 2° gr.).

Il coniglio ricevette gr. 16,50 di colesterina.

La necrosi della media summenzionata raggiunse la sua massima espressione nel 1° con. 5° gr., meno in quello del 3° gr.; appena accennata nel 2° con. 1° gr. La quantità di adrenalina somministrata fu nel 1° (normale) mgr. 5,70, nel 2° (emisc.) mgr. 7,65, nel 3° (biscaps.) mgr. 0,90.

L'alterazione colesterinica è più spiccata nel con. del 3° gruppo il quale ebbe somministrata contemporaneamente adren., meno nel 2°-4° con. 2° gr., meno ancora nel 2° con. 5° gr. La quantità di colesterina somministrata fu ri-

spettivamente di gr. 21,30 nel 1° (emisc.); gr. 12,60 nel 2° (bisc.); gr. 30,60 nel 3° (emisc.); gr. 25 nel 4° (norml).

Nel *fegato* si riscontrarono le seguenti modificazioni:

1) infiltrazione grassa delle cellule epatiche più o meno spiccata nei conigli del 2° gr., nel con. del 3° gr., nel 1° con. 4° gr. e nel 2° con. 5° gr.;

2) reazione da parte delle cellule di Kupffer particolarmente spiccata nel con. del 3° gr.;

3° accumolo di cellule nella compagine dei lobuli attorno alle venule centrali e a volte negli spazi di Kiernan. Tali cellule sono: 1) del tipo linfoblastico e vanno considerati per le ragioni esposte nel protocollo come provenienti da moltiplicazione degli endoteli dei capillari; 2) da elementi del tipo linfocitario, da leuc. a n. pol. pseudo eos., da elementi immaturi del tipo emocitoblastico per il che devono considerarsi come focolai mieloidi ectopici (3°-4° con. 1° gr., 1° con. 2° gr.).

A carico della *milza* si constata quanto segue:

1) In tutti i conigli si nota un considerevole sviluppo dei follicoli linfatici. Tale fenomeno è meno spiccato nel 1°-2° con. 1° gr., nel 1° con. 2° gr. e nel 2° del 4° e 5° gr.;

2) Intensa iperemia ed emorragia (1° con. 1° gr.);

3) Reazione intensa degli elementi del reticolo in quasi tutti i conigli con eritrocateresi esagerata; manca nel 2° con. 5° gr.;

4) Parziale trasformazione fibrosa del reticolo a volte limitata attorno all'arteria follicolare (1°-3° con. 2° gr., 2° con. 4° gr.);

5) Focolai mieloidi nei seni della polpa; tali focolai sono caratterizzati dalla presenza di leucociti ps. eos. a n. pol., di elementi simili a promielociti, di megacariociti, di gl. rossi nucleati (4° con. 1° gr., con. 3° gr.);

6) Presenza di pseudo eos. mononucleati nei seni (4° con. 2 gr.).

Le *linfoglandole* presentano le seguenti particolarità:

1) notevole sviluppo dei follicoli linfatici. Tale dato di fatto è meno spiccato solo nel 2° con. 4° gr. e nel 2° con. 5° gr.;

2) attivissima reazione da parte degli elementi del reticolo specie nei seni e nei cordoni intermediari. Tale reazione in alcuni con. del 1° gr. a volte è imponente. Spesso si nota anche spiccata eritrocateresi come nel 1° con. 4° gruppo;

3) presenza di pseudo eos. e di elementi immaturi simili a mielociti, così da aversi una tipica trasformazione mieloide; a volte questa è appena accennata (1-4° con. 1° gr., 1° con. 4° gr.);

4) netta trasformazione plasmacellulare della glandula di origine linfogena (2° con. 4° gr.).

Nei *reni* in genere nessuna alterazione. Fa eccezione il coniglio del 3° gr. nel quale si rinvennero accumoli di plasmacellule nel conn. intertobulare e netti focolai mieloidi attorno ad alcuni vasi nella midollare.

Nel *testicolo* (1°-2°-5° con. 1° gr., 1° con. 2° gr., con. 3° gr., 1°-2° con. 4° gr.) si nota:

1) assenza di spermatozoi maturi nel 3°-5° con. 1° gr. e nel 1° con. 2° gr. Nessuna reazione da parte delle cellule interstiziali;

2) negli altri testicoli numerosi spermatozoi maturi;

3) considerevole ipertrofia delle cellule interstiziali nel con. del 3° gr e nel 1° del 4° gr.

Nell'*ovaia* degli altri conigli si nota in genere un aumento di volume da parte delle cellule interstiziali, specie in quelli appartenenti al 2° gr. Nel 4° con. di tale gruppo si ha l'impressione come se le uova non raggiungano la perfetta maturità per accumulo di grasso nel protoplasma delle cellule dello strato granuloso e nelle interstiziali.

Le *capsule surr.* accessorie si mostrano costituite sempre di sola corticale.

In quanto alla capsula surr. sin. degli emiectomizzati può dirsi quanto segue:

1) sono costantemente ipertrofiche; l'ipertrofia è più spiccata a carico della zona fascicolata, come risulta dall'aumento di volume delle cellule;

2) in alcune di esse si nota la presenza di cellule pseudo eos. isolate o in accumoli nei capillari della corticale. Tali cellule sono mono- o polinucleate, granulose o no e vanno interpretate come focolai mieloidi ectopici (4° con. 1° gr. 4° con. 2° gr., con 3° gr., 2° con. 4° gr.).

Rispetto al *midollo* può dirsi che esso è sempre perfettamente funzionante con evidente reazione da parte degli elementi del reticolo, a volte esagerata come nel 2° con. 1° gr.

I megacariociti in alcuni conigli sono aumentati. L'aumento si accompagna sempre a gravi alterazioni nucleari e protoplasmatiche che vanno fino alla scomparsa del nucleo. Tali alterazioni si rinvengono specialmente nel 1°-2°-3° con. 1° gr. e nel 2° con. 2° gr. Nel protoplasma di alcuni megacariociti del 2° con. 2° gr. e nel 3° con. 1° gr. si rinvengono delle formazioni che ricordano le piastrine.

Molto incerto il comportamento del *sangue*. Un dato costante è il seguente: In tutti i biscapsulati dopo il secondo intervento si ha sempre un aumento dell'Hb. e dei linfociti piccoli e una diminuzione del pseudo eos. Gli altri valori sono molto contradittori perchè si possano trarre delle sicure conclusioni.

Nella paratiroide rinvenuta casualmente frammezzo alla tiroide del 5° con. 1° gr. non si rinviene nessuna modificazione.

Anche il pancreas che fu esaminato solo nel 1° con 2° gr. si presenta perfettamente conservato in tutti i suoi componenti.

CONCLUSIONI.

Dal complesso dei risultati ottenuti si possono dedurre le seguenti conclusioni:

1) I conigli sopportano bene la emiectomia senza danno manifesto dell'organismo.

Eccezionalmente dopo un periodo di tempo anche lungo possono morire senza alcuna causa apprezzabile anatomicamente.

Costantemente in conigli così trattati si ha una netta ipertrofia della capsula non asportata. Per quanto non si fossero osservate figure di cariocinesi, descritte da Marenghi, Lucibelli, Oppenheim e da altri, tuttavia può dirsi che l'ipertrofia è sempre spiccata, specie nella zona fascicolata della corticale, come si giudica dalla grandezza delle cellule stesse e dalla presenza di formazioni pseudo-adenomatose (3° con. 1° gr.).

Riesce pressochè impossibile giudicare morfologicamente di una eventuale ipertrofia della midollare. I caratteri dati in proposito da Pende e da Aschoff sono stati per me difficilmente applicabili.

2) La resistenza alla biectomia per quanto eseguita in due tempi è difficile ad aversi. Dai risultati ottenuti può dirsi che essa è tanto più probabile quanto maggiore è il tempo interposto tra il 1° e il 2° intervento.

In quasi tutti i biscapsulati sopravvissuti a lungo si osserva uno sviluppo di capsule surrenali accessorie. Dal protocollo delle presenti esperienze risulta infatti che nei biectomizzati sopravvissuti fino a un massimo di 7 giorni non si rinvennero nè residui di capsule, nè capsule accessorie; tra quelli che sopravvissero un più lungo tempo in uno si rinvenne un residuo della capsula destra considerevolmente ipertrofizzato, in tre capsule accessorie; solo in uno non si rinvennero nè residui di capsule, nè capsule accessorie.

Non è stato possibile constatare le ragioni di questo diverso comportamento però è prevedibile che con una grande serie di animali il fatto potrebbe ripetersi e costituire un fondamento per conclusioni più rigorose sugli effetti della biectomia.

Le capsule accessorie sono costantemente costituite di sola corticale.

Così il complesso dei risultati sulla biectomia concordano con quelli della più parte degli autori. L'ipotesi di Kristopenko, il quale afferma che i conigli sopportano bene la biectomia anche se eseguita in un solo tempo, deve ritenersi un fatto eccezionale e occorso solo a detto autore.

3) Per quanto si riferisce alle alterazioni rinvenute nei vari organi va detto: L'ipofisi, la tiroide, la paratiroide, il cuore, i vasi (aorta), il fegato, i reni, il pancreas non subiscono modificazioni di sorta in seguito alla emi- e biectomia. I disturbi di circolo rinvenuti nell'ipofisi con necrosi di gruppi di cellule glandolari in un coniglio vissuto solo pochi giorni dopo il secondo intervento, con molta verosimiglianza vanno messi in rapporto con i danni inevitabilmente arrecati al simpatico addominale e perciò con fatti riflessi come sostiene Stilling e Pende a proposito delle lesioni descritte da alcuni autori a carico del sistema nervoso.

4) I focolai di miofibrosi del cuore, gli infiltrati riscontrati nel cuore stesso, nel fegato e nei reni di alcuni conigli vanno attribuiti all'azione dell'adrenalina, della colesterina o di entrambe le due sostanze. Ad affermare ciò si è indotti sia dal fatto che le lesioni in parola non si rinvengono nei conigli controllo, sia perchè identiche lesioni sono state descritte da ricercatori in

animali non scapsulati sottoposti alla somministrazione di tali sostanze per altri scopi.

Nel coniglio biectomizzato controllo si osserva solo una infiltrazione grassa del fegato da mettere in rapporto con la colesterinemia, secondaria al biscapsulamento come già rilevarono Landau, Nee e altri.

5) Rispetto al testicolo i risultati sono contradittori.

Su sette conigli maschi in tre si nota mancanza assoluta di spermatozoi maturi e assenza di qualsiasi reazione da parte delle cellule interstiziali; in 4 si rinvengono spermatozoi maturi; in due di quest'ultimi una netta ipertrofia delle cellule interstiziali. Astraendo da uno di questi che essendo stato trattato con somministrazione di colesterina e adrenalina (con. 3° gr.) potrebbero sorgere dubbi sul valore da attribuire alla ipertrofia in parola, va ricordato che la lesione si rinviene spiccatissima nel biectomizzato controllo (1° con. 4° gr.) e perciò va messa sicuramente in rapporto con lo scapsulamento.

Anche i risultati ottenuti dagli autori sono contradittori, come si è detto nella parte generale del lavoro. Così Pende e Novack non avrebbero riscontrata alcuna alterazione, Leupold accenna a una degenerazione del tessuto seminifero. Stando ai risultati summenzionati si può affermare che almeno in un certo numero di casi si ha un arresto della maturazione dei spermatozoi e a volte una ipertrofia delle cellule interstiziali.

6) Nell'ovaia si nota un aumento di volume delle cellule interstiziali, a volte considerevole. In vero tale fenomeno è nettissimo solo nei conigli del 2° gruppo trattati con colesterina, il che rende inclini a metterlo in rapporto più con la colesterinizzazione che con lo scapsulamento, dato che Chalatow, Anitschkow in conigli ottennero delle immagini identiche con la semplice somministrazione di detta sostanza. Tenuto conto peraltro che anche nella femmina del 1° gr. si nota pure un'ipertrofia delle cellule interstiziali, per quanto meno pronunziata, mentre manca nel controllo normale (2° con. 5° gr.) si può ammettere sempre con riserva che all'ipertrofia di tali cellule concorra lo scapsulamento. La riserva è giustificata dalla mancanza di controlli essendo entrambi i conigli del 4° gr. maschi.

Solo in un coniglio si è osservato un'incipiente atrofia dei follicoli messe in rapporto con l'ipertrofia delle cellule interstiziali. Così questi risultati concordano con quelli ottenuti dagli autori, tra i quali vanno menzionati Novack, Pende, Cesa-Bianchi, Jaffè.

7) Solo in un coniglio (bisc. contr.) si rinvenne una variazione nel colorito dei peli, limitatamente a quelli della testa e del collo, che da grigio-chiaro si mutarono in nero intenso, mentre in conigli dello stesso colorito, della stessa nidiata non si osservò alcuna modificazione.

Istologicamente si ebbe la dimostrazione di tale fenomeno nel ricco accumolo di pigmento nelle cellule dello strato basale dell'epidermide.

D'accordo con altri autori questo reperto deve ritenersi eccezionale. La pigmentazione abnorme si rese evidente al 2° mese dal biscapsulamento per

raggiungere il suo massimo dopo tre mesi; un identico comportamento è stato descritto da Tizzoni.

8) Il midollo osseo si dimostra in tutti gli animali perfettamente funzionante. In alcuni si nota un deciso aumento dei megacariociti, i quali con una certa regolarità presentano alterazioni dei nuclei e del protoplasma che vanno fino alla necrosi del corpo cellulare.

In due conigli in megacariociti in via di degenerazione fu dato osservare frammezzo al protoplasma delle formazioni priastinoidi. Si è indecisi se considerarli o no piastrine perchè in preparati col May-Grünwald-Giemsa non si colorano come le piastrine e per il fatto che si rinvengono in megacariociti in via di degenerazione, per quanto potrebbe ammettersi che la formazione delle piastrine coincidesse con la morte delle cellule produttrici.

9) Le lesioni più costanti, le quali concordano coi dati riferiti dalla più parte degli autori, sono l'ipertrofia del timo, prevalente della corticale, dei follicoli linfatici della milza e delle linfoglandole. Non fu dato osservare l'ipertrofia dei corpuscoli di Hassal descritta da Pende. Ora è probabile che la linfocitosi che si rinviene costantemente negli animali iperadrenalinizzati, come hanno dimostrato recentemente anche Hittmava e Ochme, e negli emi- e biscapsulati, come risulta dalle presenti ricerche, sia in rapporto con questa iperplasia dell'apparato linfatico la quale coincide anche con una iperattività midollare.

Per spiegare il meccanismo patogenetico di questo fatto non si hanno argomenti dimostrativi. È certo che tale coincidenza trova conferma anche nella patologia umana nella quale, com'è noto, l'iperplasia dell'apparato linfatico è una concomitanza ordinaria della riduzione del tessuto cromaffine.

10) Com'è noto da Creve e Wislake sono state rilevate delle eccezioni al comportamento del timo, che stando alle loro ricerche si atrofizzerebbe, fatti questi riscontrati nel corso delle presenti ricerche in due conigli. Dato però il fatto che le condizioni che influenzano l'atrofia del timo, sia spontanee che patologiche, sono molteplici, non è possibile attribuire gran peso a tali reperti contradittori almeno temporaneamente, tenuto anche conto del numero relativamente scarso di animali sui quali si è sperimentato.

11) Interessanti sono le alterazioni rinvenute col trattamento adrenalinico. Per esso si voleva verificare se si producessero alterazioni morfologiche dell'aorta essendo lecito supporre che la mancanza o la diminuzione del parenchima surrenale potesse modificare l'azione dell'adrenalina.

Ora degli animali sottoposti a tale trattamento solo in tre si rinvennero le tipiche alterazioni della media dell'aorta, già descritte da Josué. Di essi due sono emiectomizzati, uno normale. Dei due emiectomizzati si può astrarre di uno (1° con. 1° gr.) perchè tale animale ricevette solo 0,90 mgr. di adrenalina, per il che le lesioni sono da attribuire esclusivamente alla nota azione tossica di detta sostanza.

Può dirsi quindi che l'alterazione in parola si ebbe solo in un coniglio emiectomizzato il quale era stato trattato con colesterina e adrenalina (con.

3° gr.) e nel controllo normale. Nei biectomizzati per quanto uno di essi ricevesse una dose complessiva di adrenalina (mgr. 7,65) maggiore del normale (mgr. 5,70) non si determinò alcuna alterazione. Non solo, ma le alterazioni nel coniglio normale sono decisamente più gravi rispetto all'emiectomizzato, il quale ricevette pure mgr. 7,65 di adrenalina.

In base a tale reperto si può concludere che la minore o l'abolita attività dei surreni non induce nei vasi quelle alterazioni che si producono per l'aumentata funzione dei surreni o per l'introduzione di maggiore quantità di adrenalina. Le stesse deduzioni potrebbero essere fatte per quanto si riferisce alla pressione, fatto questo che sarà oggetto di prossime ricerche.

12) Esaminando il protocollo riguardante gli animali trattati con colesterina si rileva che le alterazioni nel 2°-4° con. 2° gr. e nel con. del 3° gr. sono decisamente più gravi che nel coniglio controllo normale. Ciò è perfettamente comprensibile, ma nello stesso tempo è importante perchè in tal modo si ha un'etichetta morfologica del fatto noto che negli animali emi- e biectomizzati si determina uno stato di colesterinemia.

13) Le alterazioni colesteriniche dell'aorta sono preponderanti nelle cellule connettivali sottoendoteliali il che fa propendere per l'ipotesi di quegli autori i quali sostengono che la colesterina arriva in tali cellule per la via del grande circolo attraverso l'endotelio. Però non è da escludere che vi arrivi anche per la via dei vasa vasorum in quanto in un coniglio si nota anche un certo rigonfiamento degli elementi connettivali della media.

14. Riguardo alla placca rilevata e circoscritta riscontrata nell'aorta del 3° con. 3° gr., costituita prevalentemente da fasci di fibre elastiche irregolarmente disposte, si potrebbe essere inclini a considerarla come l'espressione di un processo di guarigione delle alterazioni colesteriniche. Un appoggio a tale interpretazione si avrebbe nelle osservazioni di Wacker e Hueck i quali in conigli colesterinizzati avrebbero osservato una iperplasia del tessuto elastico e a secondo della durata e della intestità del trattamento anche delle fibre muscolari.

Però dalle nostre osservazioni risulta nettamente che l'alterazione fondamentale è rappresentata più che da processi proliferativi, da processi regressivi di cui è indice lo slaminamento delle fibre elastiche preesistenti. Tale focolaio perciò è da considerare come una manifestazione di danno.

15) Nel coniglio del 3° gr. (trattamento con colest. e adren.) le alterazioni colesteriniche dell'aorta sono decisamente più gravi di quelle riscontrate in altri conigli trattati con sola colesterina, non solo, ma considerate in sè sono più spiccate nel tratto di intima immediatamente sovrastante al focolaio di mesonecrosi adrenalinica.

Questo reperto assume in tal modo un particolare rilievo perchè viene a confermare l'importanza del fattore meccanico nel determinismo delle lesioni dell'intima dell'aorta. Può dirsi che a parità di condizioni le alterazioni sono più imponenti quando viene a diminuire la resistenza della media.

Trasportando questo risultato nel campo della patologia umana si sarebbe inclini ad ammettere che l'arteriosclerosi sia in rapporto con un debilitamento primitivo della media, qualunque ne sia la causa determinante.

Questa deduzione potrebbe sembrare eccessiva per il fatto che si tratta di un solo coniglio. Però va osservato che tale reperto deve ritenersi assolutamente verosimile perchè è di una evidenza assoluta tale da non lasciare dubbio alcuno sulla sua interpretazione, e per il fatto che risultati identici sono stati ottenuti da Hueck e Anitschkow in conigli non scapsulati in identiche condizioni di esperimento.

Del resto l'importanza del fattore meccanico è stata ampiamente documentata dalle note ricerche di Klotz con la sospensione e da quelle di Biedl, di Braun con la compressione addominale e da me con ricerche eseguite tempo addietro e che saranno oggetto di un prossimo lavoro.

In quanto al concetto di una lesione primaria della media va ricordato che esso con altre argomentazioni è stato sostenuto da Thomas, Ribbert, Faber, D'Antona, Staemmber, Lange. Il Ribbert infatti in un primo tempo si accostava all'idea di Jores, il quale interpretava l'aorteriosclerosi umana come un abnorme aumento del normale ispessimento iperplastico dell'intima con tendenza alla deg. grassa, negando in tal modo ogni valore alla media.

Ulteriomente si accostava alle idee di Thomas per le quali le prime lesioni arteriosclerotiche si inizierebbero nella media. Secondo la concezione di Ribbert la media, per cause varie si fiaccherebbe ma non in modo uniforme, data la diversa capacità di resistenza dei suoi componenti. L'intima non seguirebbe le parti estroflesse, ma vi passerebbe sopra a ponte con un comportamento analogo a quello dell'aracnoide rispetto alle circonvoluzioni cerebrali. Le fessure che in tal modo ne risultano verrebbero rapidamente riempite da plasma. Successivamente si stabilirebbero processi regressivi e proliferativi a carico delle parti circostanti dell'intima.

Ricollegando le vedute di detto autore con le moderne concezioni di Aschoff e di Anitschkow, secondo le quali non vi sarebbe arteriosclerosi senza colesterinemia, si può ritenere come verosimile che la deposizione di essa negli elementi connettivali dell'intima sia preceduta da un danno della media che può essere semplicemente funzionale.

Ad ammettere ciò si è indotti dal fatto che le lesioni si stabiliscono sempre con assoluta prevalenza in quelle sezioni dell'aorta che più vanno soggette alle oscillazioni di pressione — porzione iniziale, addominale, punti di origine dei rami collaterali — fatto questo rilevato anche nei conigli trattati con somministrazione di sola colesterina nei quali le alterazioni descritte si rinvennero sempre nella porzione ascendente; solo una volta nell'addominale.

Ora non si comprenderebbe senza ammettere un fattore locale il perchè la colesterina in uno stesso organo si dovrebbe depositare in un sito sì, in altri no. E poichè le condizioni locali che più possono invocarsi sono le oscil-

lazioni di pressione, per il che entra in giuoco la media, viene ad essere perfettamente giustificata l'ipotesi suddetta.

16) Sempre a proposito della colesterinizzazione va ricordato che alterazioni in parola, limitatamente ai vasi, si rinvennero anche nella polmonare e in un'arteria del miocardio per quanto non sia possibile dare un giudizio sulla distribuzione delle lesioni nei vari territori vasali non essendo state completamente eseguite ricerche in proposito.

17) Per quanto si riferisce all'aspetto morfologico delle cellule connettivali dell'intima rigonfie può dirsi che ricordano perfettamente i così detti amebociti di Chalatow. Solo nel coniglio del terzo gruppo dove com'è detto le lesioni sono più gravi le cellule presentano una forma fusata pur essendo rigonfie così da ricordare le cellule di Langhans.

18) Notevole la trasformazione mieloide riscontrata nei più svariati organi e in conigli emi- e biectomizzati. Gli organi nei quali si riscontrarono tali fatti in ordine di frequenza sono la milza, le linfoglandole, le capsule surrenali, il fegato, i reni. Tali fenomeni vanno messi essenzilamente in rapporto con l'adrenalina e con la colesterina per il fatto che si riscontrarono quasi esclusivamente nei conigli dei primi tre gruppi.

Fatti del genere, com'è detto nella parte generale del presente lavoro, sono stati descritti da numerosi ricercatori, sia con osservazioni tratte dalla patologia umana, sia sperimentalmente con iniezioni di adrenalina, colesterina, pirogallolo, TLD, pirodina, ecc. Tuttavia hanno sempre un interesse perchè dimostrano ancora una volta la possibilità di formazione di sangue all'infuori del midollo e nella vita extrauterina.

Come risulta dalla descrizione dei singoli reperti a volte è possibile rilevare una netta derivazione degli elementi neoformati dagli endoteli.

Questo fatto è particolarmente visibile nelle capsule del 1° con. 2° gr. le cui immagini corrispondono perfettamente con quelle date da Ssissoyew.

È da ritenere quindi come assolutamente verosimile che gli endoteli di alcuni organi in speciali condizioni possano proliferare e subire un ritorno alla fase embrionale, riacquistando in tal modo la primitiva capacità di formare gli elementi del sangue.

Questi focolai mieloidi e gli accumoli di elementi rinvenuti nel fegato e nel miocardio di altri conigli devono interpretarsi come fasi diverse di uno stesso processo, che va dalla semplice ipertrofia degli endoteli dei capillari e degli elementi cellulari dell'apparato R. E. alla loro moltiplicazione e trasformazione in elementi della serie mieloide.

AUTORI CITATI

ABDERHALDEN. Lehrbuch der Physiol. Ed. Urban, 1925.

ANITSCHKOW. *Zur Aetiol. der Atheroskl.* Virchow's Arch., V. 249, a. 1924, p. 75.

APOLONAT. *Ueber Reizung der Nebennieren.* Centr. f. Physiol., V, 12, a. 1889, pag. 725.

ASCHOFF. *Bemerk. zu der Schur-Wieselschen Lehre von der Hypertr. des Nebennierenmarkes, ecc.* D. path. Ges., XII apr., a. 1908, p. 141.

ID. *Zur Morph. der lip. Subst.* Ziegler's Beitr., V, 47, a. 1910.

AULD. *Additional obs. on the funct. on the suprar. gland.* British, a. 1899, p. 1327.
AUSTONI. *Contr. crit. e sper. allo studio dell'azione degli estr. di caps. surr.* Arch. ital. Biol., V. 56, a. 1911, p. 354.
BAYER. *Norm. u. path. Physiol. des chrom. Gewebes der Nebennieren Lubarsch.* Ost., a. 1910, V. 14/2.
BIEDL. *Inn. Sekr.* Ed. Urban, quarta edizione.
BOINET. *Résultats éloignés de 65 abl. des deux caps. surr.* Compt. R. de la Soc. de Biol., 1895.
BROWN-SÉQUARD. *Recherches exp. sur la physiol. des caps. surr.* Compt. R. Soc. de Biologie, 8 sett. 1856; febbr. 9; 21 dic. 1857.
CARRARO u. KUZNITZKY. *Ueber die Regen, der Nebenniere.* Berl. kl. Woch., a. 1909, n. 9.
CASTOLDI. *Ulter. risult. di esper. di somministrazione di cort.*, ecc. Boll. Acc. medica, Perugia, a. 1925.
CASTELFRANCO. *Sulla anat. patol. delle caps. surr.* Soc. tip. Modenese, a. 1914.
CATTORETTI. *Ricerche sul sangue dei topi albini*, ecc. Arch. sc. med., V. 35, a. 1911, p. 409.
CHALATOW. *Die anis. Verfett. im Lichte der Path. des Stoffwechsels.* Ed. Fischer, 1922.
CHIARI. *Zur Kennt. des Effk. der Trombose der Nebennierenvenen* Centr. f. allg. Path., V, 23, a. 1912, p. 23.
CIACCIO. *Beitr. zur Funkt. der Nebennierenrinde.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., V. 78, a. 1915, p. 313.
CHAUFFARD. *Les dépôts locaux de la cholest.* Rev. de méd., ott. 1911
CHWOSTEK. *Path. Physiol. der Nebenn.* Lubarsch-Ost., a. 1903, V. IX/2, p. 243.
CRAVE u. WISLACKI. *Exp. Unters. an Nebennieren ecc.* Brun's Beitr., V, 95, a. 1914, p. 8.
D'ANTONA. *Contr. allo studio della parete arteriosa*, ecc. Arch. sc. med., V. 37.
DE DOMINICIS. *Exp. Unters. zur Physiol. der Nebenn.*, ecc. W. kl. Woch., a. 1897, n. 1.
DEZANI. *Ricerche sulla genesi della colesterina.* Arch. it. biol., a. 1913, p. 123.
DE VECCHI. *Sulla tuberc. sper. delle caps. surr.* Rif. med., a. 1900, n. 2.
DICKMANN. *Hist. u. exp. Unters. ueber extr. med. Blutbildung.* Virchow's Arch., V. 239, a. 1922, p. 451.
EGIDI. *Contrib. alle necrosi aortiche adrenaliniche.* Policl., Sez. med., a. 1909, n. 8.
FABOZZI. *Sugli effetti del succo di caps. surr.*, ecc. Gazz. osp. e clin., V. 21, a. 1900, pag. 116.
FRAENKEL. *Beziehung der inn. Sekr. der Keimdr.*, ecc. D med. Woch., V. 50, a. 1924, H. 30.
FREY. *Verlesung ueber Physiol.* Ed. Springer, a. 1920.
GOTTLIEB. *Ueber die Wirk. der Nebennierenextr.*, ecc. Centr. f. allg. Path., V. 2, a. 1900, pag. 230.
HELLY. *Zur Path. der Nebenn.* M. med. Woch., a. 1913, p. 1911.
HERZENBERGER. *Zur Frage der Heterot. des Knochenmarkes.* Virchow's Arch., V. 239, a. 1922, p. 145.
HENES. *Cholesterinemie.* Centr f. allg. Path., a. 1914, p. 747.
HETENYI. *Ueber die Wirk. Adrenalinempfindl. der Hipertoniker.* Kl. Woch., a. 1914, H. 5.
HECHT. *Nebennierenhypertr.* Centr. f. allg. Path-, V. 21, a. 1910, p. 247.
HITTMAVI e OCHME. *Schittenhelm.* Malattie del sangue. Berlino, Stringer, 1925.
HOEGLER. *Del conten. di adren. nel sangue*, ecc. W. Arch. f. kl. Med., V. 6, a. 1925, n. 2.
HUECK. *Die Bedeutung der Nebenn. f. den*, ecc. Centr. f. allg. Path., V. 25, a. 1914, pag. 397.
IGNATOWSKI. *Ueber die Wirk. des tier. Eiweisses auf die Aorta.* Virchow's Arch. V. 192. a. 1910.
INGIER . SCHMORL. *Sul conten. di colest. nelle caps. surr.* D. Arch. f. kl. Med., a. 1911, V. 104, p. 125.
JAFFÉ u. MARINO. *Der Einfluss der Nebenn. auf Kaninchengonade*, ecc. Rip. Centr. f. all. Path., a. 1924-25, p. 279.
KLINKERT. *Unters. Gedanken ueber den Cholesterinstoffwechsel.* Centr. f. allg. Path., V. 24, a. 1913, n. 26.
KRETSCHMER. *Dauernde Blutdrucksteig. durck Adren*, ecc. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., V. 57, a. 1907, p. 423.

KRYSTOPENKO. *Ueber Extirp. der Nebenn., ecc.* Rip. Weimberg. Lubarsch-Ost., V. 5, anno 1904, p. 1.
KISCH. *Exp. Unters. ueber die Funkt. der Nebenn.* Kl. Woch., a. 1924, p. 1661.
KUTSCHERA. *Aich. Hans: Nebennierenstudien.* Frank. Ztschr., a. 1922, H. 1/2.
KRYLOW. *Exp. Studien ueber Nebennierenrinde.* Ziegler's Beitr., I Mitt., V. 57, a. 1914, p. 437, II Mitt., p. 469.
KRYLOW. *Sur l'artérioschlér. de l'aorte.* Compt. R. Soc. Biol., V. 79, a. 1916, p. 1916.
LANDAU. *Die Beziehung der Nebenn. zum Cholesterinstoffwechsel.* Centr. f. allg. Path., V. 25, a. 1914, p. 396.
LAQUA KURT. *Ein Beitr. z. Kennt. der Nebennierenfunk.* Mitt. a. Grenz. d. Med. u. Chir., V. 36, 144.
LÖWENTHAL. *Zur Physiol. des Cholesterinstoffwech.* Ziegler's Beitr., V. 61, p. 560.
LUCKSCH. *Ueber Futterungsvers. mit. Nebenn.* Virchow's Arch., V. 222, a. 1916.
ID. *Ueber das hist. u. funkt. Verhalten, ecc.* Centr. f. allg. Path., V. 22, a. 1914, p. 752.
LEUPOLD. *Beziehung zwischen Nebenn u. männl. Keimdr.* Centr. f. allg. Path., a. 1920-1921, p. 390.
MARTINOTTI. *Sulle alter. delle caps. surr., ecc.* Arch. it. biol., a. 1908, p. 236.
MARENGHI. *Sull'asport. delle caps. surr. in alcuni mammiferi.* Sperim., a. 1903, fasc. III.
MARASSINI. *Sopra le modific. che si hanno nelle caps. surr., ecc.* Sperim., a. 1906, p. 196.
MARCHETTI. *Beitr. z. Kenn. der path. Anat. der Nebenn.* Virchow's Arch., V. 71, anno 1923, p. 227.
MATERNA. *Das Gewicht der Nebenn.* Centr. f. allg. Path., a. 1924-25, p. 62.
MENDEL. *Von den Korr. der Drüsen mit inn. Sekr.* M. med. Woch., a. 1915, p. 185.
MORPURGO. *Nebenn.* Lubarsch-Ost., V. 12, a. 1908, p. 214.
OBAKEWITSCH RM. *Zur Frage ueber Colest.* Centr. f. allg. Path., V. 25, a. 1914, p. 258.
OBERNDORFER. *Ueber Unters. an Nebenn.* Centr. f. allg. Path., V. 20, a. 1909, p. 504.
OGATA T. u. OGATA A. *Ueber Henle'sche Chromer, ecc.* Ziegler's Beitr., V. 71, a. 1923, pag. 376.
OHNE. *Ueber Adrenalingehalt der Nebenn., ecc.* Ibid., V. 71, a. 1923, p. 489.
PARODI. *Sull'innerv. delle caps. surr.* Sperimentale, a. 1904, p. 47.
PAUNZ. *Ueber die Rundzellenherde der Nebenn.* Virchow's Arch., V. 242, a. 1923, p. 138.
PENDE. *Endocrinologia.* Ed. Vallardi.
PEPERE. *Gland. a secr. interna.* Tratt. anat. pat. del FOA'. Ed. Torinese, a. 1922.
PEROSINI. *Nota sulle caps. surr.* Acc. med. Torino, a. 1863.
PRIBRÂM u. KLEIN. *Ueber Cholesteringehalt, ecc.* Centr. f. allg. Path., V. 34, a. 1923-1924, pag. 592.
PHILIPPEAUX. *Note sur l'estirp. des caps surr.* C. d. Sed. 10 novembre e 22 dicembre 1856, ebb. 1857, febbr. 1858.
ROHRSCHEIDER. *Beitr. zur Kenn. d. exp. Hyperchol. des Kaninch.* Virchow's Archiv, V. 256 ,a. 1925, p. 139.
RÖSSLE. *Beitr. z. Path. der Nebenn.* M. med. Woch., a. 1910, p. 1380.
ROTHSCHILD. *Zur Phys. des Cholesterinstoffwech.* Ziegler's Beitr., V. 60, H. I.
RUSSO-GILIBERTI-DI MATTEI. *Sull'infl. estirp. caps. surr.* Atti Soc. nat. ed ec. Palermo, a. 1886.
SALVIOLI. *Alcune ricerche sul modo di agire degli estr. caps. surr.* Gazz. esp., a. 1902.
SCHRIDDE. *Die Entstehung der ersten embr. Blutzellen des Menschen.* Centr. f. allg. Path., V. 20, a. 1909, p. 177.
SCHRIDDE. *Ueber Reg. d. Blutes, ecc.* Ibid., V. 19, a. 1908, p. 865.
SCHÖNHEIMER. *Ueber exp. Cholesterinkr., ecc.* Virchow's Arch., V. 249, a. 1924, p. 1.
SCHLUND. *Ueber das Verhalten des rel., ecc.* D. med. Woch., a. 1920, p. 273.
SCHULTZ. *Ein Meth. des mikr. Cholesterinnachw.* Centr. f. allg. Path., V. 35, a. 1924-1925, p. 314.
SCHUR. *Beitr. zur Physiol. u. Path. des chrom. Gew.* W. kl. Woch., a. 1907, V. 20, pag. 1202.
SECCHI. *Sul contenuto di colest. nel siero di sangue, ecc.* Gazz. int. med. chir., a. 1913.
SEERDJUKOFF. *Zur Frage der funkt. Beziehungen zwischen dem Drüsenpar., ecc.* Virchow's Arch., V. 239, a. 1922, H. 1/2.
SPECHT. *Ueber exp. Studien zur Frage ob die Nebennierenextr., ecc.* D. med. Woch., a. 1921, p. 1313.

SSOKOLOFF. *Zur Charakt. der exp. Hypercholest.*, ecc. Virchow's Arch., V. 245, a. 1923, pag. 203.
SSYSSOJEW. *Exp. Unters. ueber Blutbildung in d. Nebenn.* Ibid., V. 259, a. 1926, p. 291.
STEPHAN. *Ueber die Funkt. der Nebennierenrinde.* M. med. Woch., a. 1922. p. 339.
STUDZINSKI. *Ueber den Blutdr. her. Wirk. der Nebenn.* Arch. f. exp. Path., V. 65, anno 1911, p. 155.
SUPINO. *Sulla fisiopatologia delle caps. surr.* Rif. med., a. 1892, sett. 12.
TIZZONI. *Sulla fisiopat. delle caps. surr.* Arch. sc. med., a. 1885, p. 86.
TORRINI. *Sulle conseguenze della legat. dei vasi surr.* Sperim., a. 1910, p. 121.
THUMIN. *Geschlechtscharak. u. Nebenn. im Korr.* Centr. f. allg. Path., V. 20, a. 1909, pag. 406.
VALENTI. *Alter. della tiroide per asport. caps. surr.*, ecc. Arch. sc. med. ,a. 1911, p. 377.
VASSALE. *Sugli eff. dello svuotam. delle caps. surr.* Boll. sc. med. chir., Modena, a. 1897-98.
VASSALE-ZANFROGNINI. *Sugli effetti dello svuot.*, ecc. Rif. med., a. 1902.
VERSÉ. *Ueber exp. lipo-cholest.* Ziegler's Beitr., V. 63, a. 1916.
WALTER. *Die Blut-Morph. d. Lab. Tiere.* Ed. J. A. Barth., Leipzig, a. 1912.
ID. *Ueber Beziehung der weibl. Keimdr.*, ecc. Frank. Ztschr., V. 29, a. 1922.
WATERMANN-SMIT. *Nebennieren u. Symp.* Pflüger's Arch., V. 124, a. 1908, p. 198.
WEISSENFELD. *Zur Path. der Nebenn.* Ziegler's Beitr., V. 70, a. 1922, p. 516.
ZIMSERLING. *Ueber die Anfangsstad. der exp. Cholest.* Ibid., V. 72, a. 1923, p. 292.
N. B. Per una più estesa letteratura vedi BIEDL, ultima edizione.

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIV Roma, 1° Dicembre 1927 Vol. XXXIV-M (fasc. 12-fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

I disturbi psichici in rapporto con l'influenza

per il dott. ANTONIO MENDICINI
docente di neuropatologia nella R. Università di Roma.

Secondo alcuni autori, le prime nozioni sull'influenza risalirebbero al principio del tredicesimo secolo (Haeser, Biermer, Ruhemann). Hirsch, invece, afferma che se ne trovi già menzione in una cronaca del 1173. Certo, però, non risulta che presso i Greci e i Romani la grippe fosse conosciuta.

La storia dei disturbi psichici in rapporto con l'influenza è assai più recente. Gli antichi, tuttavia, conoscevano già i *deliri febbrili.* Nel diario di un borghese del 1580 (raccolto da Schweich) è detto che « *alcuni* (malati d'influenza) *venivano colti da emorragie violente, altri entravano in un delirio tranquillo* ». Fatti analoghi osservava il Loew nel 1729; e il Cullens, occupandosi dell'epidemia influenzale del 1742, notava che, nel convento di Sternberg, questa si manifestò in forma di psicosi.

Al principio del secolo decimottavo, si aveva dunque chiaro il concetto di alterazioni psichiche in relazione con l'influenza, tanto che lo Starck (1782) arrischiava persino un'interpretazione patogenetica: la *materia morbosa,* egli dice, *spesso si getta sul cervello, provocando quindi una specie di demenza.*

Nel 1874 richiama l'attenzione dei clinici l'osservazione di Sir James Crichton-Browne che pubblicò la storia di una giovane colpita da gravi disordini mentali, in seguito ad un attacco di grippe.

La pandemia del 1889-90, che fu generosa di conseguenze a carico del sistema nervoso, dette origine ad una ricca letteratura sulle turbe psichiche influenzali, che ne approfondì lo studio, cui ben poco si è aggiunto in seguito (Pick, Berker, Evald, Krause, Kraepelin, Mispelbaum, Solbrig, Nagg, Reveilliod, Ladame, V. Deventre, Fehr, Kirn, Morselli, Bonfigli, Cristiani, D'Abundo, Munter, Lehmann, Mendel, Introsinski, Gancer, Althaus, ecc.; e più recentemente Kleist, Weber, Boedler, Benon, Damaye, Leszynsky, Kirby, ecc.).

***

La maggior parte degli autori parlano della sindrome astenica che segue la grippe invadendo il periodo della convalescenza. È la manifestazione neuropatica post-grippale più frequente, indicata col nome improprio di *neurastenia acuta,* dovuto, secondo E. Morselli, ad una semplice analogia esterna.

I sintomi principali che la costituiscono sono: debolezza generale, senso di stanchezza, inappetenza, incapacità al lavoro. Mancano di solito i fenomeni eretistici (astenopia, vertigini, disordini vasomotori e dell'innervazione cardiaca, ecc.). La stessa insonnia, allorchè si verifica, sarebbe tranquilla, non si accompagnerebbe, secondo E. Morselli, alla caratteristica irrequietudine ed al senso penoso di spossatezza mattutina che si riscontra nella agripnia del nevrastenico.

Nell'ultima pandemia d'influenza (1918-19) le lesioni organiche del sistema nervoso, per opinione concorde degli osservatori dei vari paesi (Pontano, Roussy, De Massary, Souques, ecc.), furono rarissime. Invece la sindrome nevrasteniforme si verificò in Roma, nella grandissima maggioranza dei soggetti colpiti, già fin dal primo apparire dell'infezione (primavera del 1918).

La sindrome nevrasteniforme ha la durata di un paio di settimane o poco di più. In alcuni casi, però, si prolunga, si complica con fenomeni eretistici, con idee coatte, fobie, ossessioni; oppure è seguita da stati d'ansia, da crisi angosciose, da idee ipocondriache persistenti, da deliri. Si tratta allora di sindromi più complesse, che hanno con l'influenza ben altri rapporti, come vedremo in seguito.

***

La manifestazione clinica più importante, fra i disturbi psichici della grippe, è *il delirio infettivo, l'infective-exhaustive psycose* degli autori americani.

La sua sintomatologia si riassume nello *stato onirico* (1), di tutti i deliri tossico-infettivi. Coscienza più o meno obnubilata sino allo stato crepuscolare, come in caso recente di Kleist. Vivaci disordini psico-sensoriali: illusioni ed allucinazioni di solito fuggevoli, simili ad immagini di sogno, aventi spesso origine nettamente periferica (le strisce bianche e nere della coperta del letto diventano vermi, le paracusie provocate dal chinino o dall'aspirina si tra-

(1) La denominazione di delirio onirico o delirio di sogno si deve al Regis. Confr. *Le délire onirique des intoxications et des infections.* Acad. d. M., 7 maggio 1901.

sformano in suoni di campane, in rumori di macchine infernali, ecc.). Idee deliranti. L'insieme fantastico, ricorda lo stato sognante. Spesso il delirio riveste il carattere professionale: l'infermo parla di cose e compie atti che riguardano la sua abituale attività quotidiana. L'affettività è alterata: l'umore è talvolta esaltato, tal'altra depresso; il delirio assume, quindi, ora una tinta maniaca, più o meno spiccata, con agitazione psicomotoria che può arrivare sino alla *iattatio* violenta, accompagnata da fuga e da incoerenza nelle idee, da logorrea, ecc.; ora una tinta melancolica, anch'essa di varia intensità, cui non di rado si associa l'ansia e l'agitazione ansiosa, anche accentuatissima. Talora predomina l'arresto psichico e psicomotorio, fino allo stupore. Il tono dell'animo, a volte, passa bruscamente da un estremo all'altro; e varia altresì di colorito con estrema volubilità. Non sono rari il negativismo in tutte le sue espressioni, i manierismi e gli atteggiamenti catatonici, notati anche nell'ultima pandemia d'influenza da Kirby, la flessibilità cerea, la steriotipia, l'ecolalia, l'ecoprassia.

Il delirio infettivo dell'influenza, come quello delle altre infezioni, pur rivestendo le forme del delirio onirico, talvolta non è accompagnato da confusione mentale (Chaslin e Baudoin (1). Infine, sebbene di rado, si mostra esente da ogni traccia di onirismo, assumendo l'aspetto di una semplice psicosi affettiva; di solito si realizza lo stato melancolico, ma si può anche avere una sindrome maniaca o ipomaniaca.

Il delirio infettivo può insorgere in qualunque momento nel decorso dell'influenza: all'inizio, durante l'acme, sul declinare o nella fase di remissione della malattia; ma è più frequente nel periodo della convalescenza, talora segue ad uno stato nevrasteniforme.

Lo stesso, per altro, si verifica nel delirio di tutte le altre infezioni.

Quando è iniziale può rappresentare la prima manifestazione evidente della grippe ed indurre, quindi, in errore l'alienista. Se appare sul finire dell'infezione, rientra interamente nella categoria dei così detti deliri da esaurimento, o da inanizione, o da collasso; nomi impropri ed inopportuni, perchè generano confusione. È pure artificioso classificare il delirio infettivo in base alla febbre (Kirn ecc.) distinguendolo, cioè, in febbrile e postfebbrile; nell'un caso e nell'altro la sindrome psichica può assumere il medesimo aspetto.

Non è neppure sempre vero quanto asserisce Althaus, che, cioè, le forme che seguono molto da vicino il periodo febbrile sarebbero caratterizzate dall'esaltazione e dalla manìa; mentre quelle che insorgono alcuni giorni o alcune settimane dopo la scomparsa della febbre sarebbero caratterizzate dalla depressione e dalla melancolia.

Il delirio infettivo è indipendente dall'altezza della temperatura, di solito, anzi, la comparsa del delirio non coincide affatto con una temperatura elevata, anche se esso esplode durante l'acme della malattia. Osservazione analoga è stata fatta per il delirio delle altre infezioni.

La gravità e le complicazioni dell'influenza non pare abbiano speciale

(1) Chaslin, Seglas, Regis, Charpentier ed altri autori ammettono l'esistenza del delirio senza confusione mentale. (V. R. Charpentier: *L'onirisme allucinatoire, ecc.* R. Neurol., n. 10, a. 1919.

importanza sullo sviluppo del delirio, ad eccezione della broncopolmonite. Secondo la mia esperienza, il delirio apparve specialmente in quei casi in cui si ebbero localizzazioni bronco-polmonari.

Lo stato generale dell'infermo è naturalmente in rapporto all'epoca in cui il delirio si manifesta. Però le condizioni somatiche possono migliorare, mentre il delirio perdura. Ciò accade specialmente nelle forme ad inizio tardivo; se il soggetto viene alimentato congruamente, aumenta perfino di peso, non ostante persistino, senza apprezzabili modificazioni, la confusione, i disordini psico-sensoriali, le idee deliranti. La temperatura tuttavia è spesso subfebbrile con elevazioni intermittenti che di rado superano i 38° c. Il polso è, di regola, frequente. Nel decorso dell'influenza analogamente a quanto accade nelle altre infezioni, si possono avere anche casi, per fortuna assai rari, in cui ad un'intensa agitazione con profondo disturbo della coscienza si associa uno stato generale gravissimo: aspetto vultuoso, disordini degli emuntori (scialorrea, iperidrosi con forte odore acre *sui generis,* cui segue arresto di tutte le secrezioni) cavità orale fuligginosa, lingua secca, nera, indurita, pelle arida, costipazione, oliguria, rapido ed accentuato dimagramento, spiccata adinamia, edema polmonare, tachicardia, temperatura più o meno elevata con esacerbazione premortale. Sono i casi di *delirio acuto,* che, lo dirò meglio in seguito, non devono essere confusi col solito delirio infettivo dell'influenza o delle altre infezioni. Il *delirio acuto* è una sindrome a sè, che può presentarsi quale epilogo brusco di qualsiasi affezione mentale; e può altresì svilupparsi in maniera primitiva, come malattia idiopatica (1). Non è improbabile che molti casi di delirio acuto appartengano all'encefalite epidemica. In proposito sarebbe necessaria un'accurata revisione.

Quanto dura e quale è l'esito del delirio infettivo dell'influenza?

Per sè stesso, il delirio influenzale è guaribile (2): ma naturalmente condivide il pronostico dell'infezione che lo provoca, in rapporto collo stato generale del paziente. A questo riguardo è bene tener presente la possibilità del collasso che può essere bruscamente causa di morte, come in un caso di Boedler.

Leszynsky riferì di un infermo che, migliorato di un attacco di influenza, era senza febbre da una settimana, quando improvvisamente manifestò sintomi maniaci. Al terzo giorno si calmò, prese cibo, si addormentò bene. Nella notte muore subitamente. Leszynsky aggiunge di aver avuto un altro caso simile, con esito eguale.

Questi fatti di morte improvvisa possono dipendere da cause varie: da una nevrite del vago, da una miocardite acutissima decorsa subdolamente ecc. Ma il collasso può essere anche espressione di asurrenalismo acuto secondario, non raro nelle malattie infettive e specialmente nell'influenza.

Spesso la guarigione del delirio coincide col dileguarsi dei sintomi fisici grippali: l'infermo, entrando in convalescenza, si riordina pure mentalmente.

(1) Confr. Ladame Ch. *Psichose aigüe idiopatique cu foudroyante.* Schweiz. Arch. f. Neur. u. Psych., V, 1-1919.

(2) Nei casi in cui la sindrome mentale si aggrava progressivamente e conduce in breve tempo all'*obitus,* si tratta di delirio acuto.

Può accadere, però, che i disturbi psichici scompaiano, mentre sono ancora floridi i fenomeni somatici dell'infezione.

Talora il delirio ha durata brevissima, persino di qualche ora. In tal caso è perfettamente analogo al delirio febbrile. Ciò, tuttavia, è raro, specie se il delirio ha avuto inizio tardivo.

Si ammette comunemente che il delirio infettivo possa prolungarsi non solo per varie settimane, ma anche per molti mesi. Ritengo che, in questi casi, non si tratti di delirio infettivo, ma di una comune psicosi occasionata dall'influenza. Ritorneremo sull'argomento.

Il soggetto, guarito del delirio infettivo, presenta una lacuna nella memoria, riferibile al periodo della malattia trascorsa, lacuna che talvolta è anche un po' anterograda, si estende, cioè, ad avvenimenti che precedettero l'insorgere del delirio. L'amnesia, però, di rado è completa. Alcuni ricordi sono spesso conservati, sia pure in maniera frammentaria. I malati dicono che sembra loro di aver sognato.

La guarigione del delirio influenzale non è mai istantanea: l'agitazione si calma a poco, a poco, il sonno ritorna gradatamente e l'infermo in pochi giorni ridiviene lucido. Tuttavia si possono avere crisi di remissione e di successivo peggioramento.

Non è possibile schematizzare in fasi i disturbi psichici del delirio influenzale, come hanno tentato artificiosamente Liebermeister ed altri per i deliri febbrili: nella maggior parte dei casi i vari stadi si confondono l'uno con l'altro, senza permettere delimitazioni fisse.

Il delirio infettivo è più frequente nella donna.

Età preferita: fra i 20-25 anni, senza escludere che il delirio possa anche svilupparsi nei vecchi e nei fanciulli. È eccezionale nell'infanzia (caso di Kalischer, di un bambino di 25 mesi).

Precedenti ereditari, famigliari ed individuali spesso negativi. Tuttavia alcuni soggetti si riammalano più d'una volta di delirio infettivo, in occasione di un nuovo attacco influenzale o di un'altra infezione acuta; mostrando così una speciale predisposizione al delirio stesso.

Fra i semiti il delirio infettivo è particolarmente frequente.

La diagnosi del delirio infettivo non offre, di solito, gravi difficoltà, quando si è già diagnosticata l'influenza; ma specialmente nei casi di delirio iniziale può accadere che la grippe passi interamente inosservata e che quindi il delirio venga confuso con uno stato crepuscolare epilettico o con una psicosi primitiva; tale errore non è raro.

Bisogna tener presente che il delirio infettivo non ha sintomi patognomonici: varie cause endogene ed esogene, anche traumatiche, sono in grado di produrre una sindrome analoga.

D'altra parte, le più diverse psicosi possono seguire ad un attacco grippale, come fra poco diremo.

Il delirio influenzale deve essere subito distinto dal *delirio acuto*, avuto riguardo specialmente al pronostico. La diagnosi differenziale, talora, all'inizio non è facile; ma la gravità dello stato generale del paziente e sopra tutto

il peggioramento rapido del decorso smascherano quasi sempre, in pochi giorni, la sinistra malattia.

***

Molti alienisti ritengono che il delirio infettivo possa avere un lungo decorso, passare in cronicità (Kraepelin, Siemerling ecc.) e persino finire in demenza. In tali casi avremmo quelle sindromi psicotiche che il Kraepelin ha denominato *stati infettivi di debolezza psichica*.

L'illustre Clinico di Monaco racchiude fra esse varie forme che hanno in comune i seguenti caratteri: un grado più o meno elevato di debolezza psichica ed emotiva, un umore prevalentemente triste ed ansioso, spesso anche accentuate idee deliranti.

Nella prima forma il Kraepelin circoscrive quegli stati depressivi cui abbiamo già accennato precedentemente, caratterizzati da fenomeni eretistici, da cenestopatie, da depressione dell'umore, da crisi d'ansia, da preoccupazioni ipocondriache, da idee di peccato, di persecuzione, da rallentamento del pensiero e da rallentamento psicomotorio, da anoressia, insonnia, diminuzione di peso del corpo.

Nel secondo gruppo si avrebbero gravi disordini psico-sensoriali, strani deliri, forti ed ansiosi stati d'eccitamento, confusione mentale. Sebbene la guarigione sia la regola, alcuni di questi malati guarirebbero con difetto: residuerebbe uno stato di debolezza psichica con una correzione incompleta delle idee deliranti. Talvolta si avrebbe la morte per esaurimento o per malattie intercorrenti.

La terza forma comprenderebbe gli stati stuporosi che seguirebbero ad una breve fase di violenti deliri. In questi infermi, il Kraepelin avrebbe talora riscontrato gravi disturbi neurologici: paralisi unilaterale, alterazioni della favella, convulsioni epilettiformi.

La prognosi di tali casi sarebbe assai incerta; perchè se nella metà di essi, dopo un decorso lunghissimo, si avrebbe la guarigione, in altri permarrebbero deficienza psichica ed emotiva, abulia, indifferenza affettiva e qualche volta anche attacchi epilettici.

Infine, il quarto gruppo sarebbe costituito da vivaci e confusi stati di eccitamento con accentuata fuga ideativa, e stravaganti idee di grandezza. Anche in una parte di questi casi si avrebbe esito in demenza.

Il Kraepelin fa sforzi disperati per mettere in rilievo dati nosografici capaci di contraddistinguere le predette forme di debolezza psichica infettiva; ma disgraziatamente, non riesce a fornire elementi utilizzabili nella pratica. I quadri fenomenici suddescritti si trovano in rapporto con svariatissime cause; ed è vano tentare di differenziarli in base alla maggiore o minore emotività, alla mancanza od alla presenza dell'arresto psicomotorio o del negativismo, all'intensità dei disordini psico-sensoriali, al contenuto delirante se di colpa o di peccato, ecc. Il variare della sintomatologia, nelle sindromi psicotiche, è legato assai più al fattore individuale che al meccanismo etiologico; perciò le stesse cause possono produrre diversi effetti nei differenti individui.

Quando si considerano le forme cliniche della pretesa debolezza psichica infettiva, si ha pena ad ammettere che la prima e la quarta delle dette forme siano estranee alla psicosi maniaco-depressiva; che la seconda non abbia l'aspetto classico dell'amenza, sindrome che talvolta inizia anche la demenza precoce. Il quarto gruppo, poi, sembra non abbia nulla da vedere colle psicosi funzionali di cui ci occupiamo, data la presenza in esso di disturbi che tradiscono lesioni organiche cerebrali.

Oggi la debolezza psichica infettiva non gode più di una buona stampa; però si ritiene ancora che le infezioni acute e specialmente l'influenza siano capaci di provocare psicosi di lunga durata, benchè prive di caratteri specifici.

Le sindromi psicotiche indubbiamente legate alla grippe da rapporti patogenetici di un certo interesse (e sui quali avremo occasione di intrattenerci) sono le seguenti:

1) la *confusione mentale allucinatoria;*
2) gli *stati depressivi;*
3) gli *stati maniaci;*
4) gli *stati affettivi misti.*

La *confusione mentale* od *amenza* è considerata ormai dalla maggioranza degli osservatori come una sindrome determinata da momenti etiologici diversissimi: epilessia, demenza precoce, intossicazioni esogene ed endogene varie, traumatismi. Però è certo che spesso si manifesta indipendentemente dalle cause anzidette, come malattia a sè, in seguito alle comuni infezioni acute, fra le quali primeggia la grippe; ed anche in maniera primitiva. Ritengo che, pure in questi casi, l'amenza non abbia individualità clinica, per le seguenti considerazioni:

Anzitutto nell'amenza è una profonda alterazione del tono dell'umore. L'animo degli amenti è mutevole, ma sempre intensamente colpito; e si manifesta, nei singoli casi, depresso o esaltato. Negli infermi in cui predomina la depressione dell'umore non di rado si ha rallentamento ed arresto psichico e psico-motorio, perfino stupore; inoltre, si hanno sovente crisi d'ansia, talvolta *raptus* simili a quelli dei melancolici; le allucinazioni e le idee deliranti, sono a contenuto depressivo. Nei malati, invece, in cui l'umore è prevalentemente esaltato, si ha: eccitamento ed anche grave agitazione psicomotoria, loquacità e talvolta fuga delle idee, allitterazioni e analogie di suono nel linguaggio; i disordini psico-sensoriali e i deliri s'intonano naturalmente all'esaltazione dell'animo. Questi due stati possono avvicendarsi nello stesso paziente.

Insomma, a parte il turbamento della coscienza che complica la sindrome, abbiamo nell'amenza un vero stato affettivo, ora a tinta melancolica, ora a tinta maniaca. L'analogia coll'agitazione maniaca, dicono Hoche ed altri autori, è soltanto superficiale; ma ciò, rispondiamo noi, è dovuto appunto all'interferenza della confusione.

Un'altra particolarità interessante, negli amenti, è il loro passato patologico. Si trovano nell'anamnesi più o meno remota di questi malati, con

discreta frequenza, altre crisi psicotiche analoghe, sia in occasione di processi infettivi acuti, sia da questi indipendenti. Non solo, talvolta l'attacco sofferto in precedenza ebbe l'aspetto classico di uno stato melancolico o d'uno stato maniaco. In alcuni casi si tratta di uno stato ipocondriaco lieve, definito quale nevrastenia, oppure di uno stato d'iperattività, di affaccendamento che richiamò l'attenzione dei parenti, perchè estraneo al temperamento abituale dell'infermo.

Che l'amenza possa recidivare anche periodicamente, è un fatto incontestabile, già riconosciuto dagli osservatori (Seiffer, Tanzi ecc.); però non si è badato che le recidive possano realizzarsi senza l'intervento di apprezzabili cause infettive o tossiche; e che, non di rado, si manifestino quali stati affettivi puri, cioè privi di confusione.

Una paziente, che era stata curata nella mia Clinica di una tipica forma amenziale seguita alla scarlattina, dopo circa sette anni di guarigione completa, da me personalmente controllata, si ammala di una crisi depressiva con idee ipocondriache, non provocata da alcun motivo rilevabile, che dura alcuni mesi; quando l'inferma improvvisamente si aggrava ed esplode un secondo attacco di amenza perfettamente identico al primo.

In molti trattati o monografie sull'argomento si fa chiaro accenno allo stato depressivo che, nella maggior parte dei casi, precede l'insorgere dell'amenza; vien detto che gli infermi accusano stanchezza, sono svogliati, si lamentano di cefalea e di sofferenze mal definite, dormono poco e sono tormentati da sogni cattivi, hanno umore cupo, vivono in attesa ansiosa, in preda a tristi presentimenti e talvolta sono presi da angoscia grave, da fenomeni d'inibizione e da disordini psico-sensoriali. Ma questo periodo viene interpretato come prodromico della psicosi che poi s'inizierebbe improvvisamente (Hoche).

Alcune volte, però, tale periodo anzichè precedere lo scoppio della malattia, lo segue; appare, cioè, quando l'infermo, ridivenuto lucido, sembrava avviarsi verso la guarigione.

Altre volte, invece, l'insorgenza della confusione mentale è preceduta o seguìta da uno stato di eccitamento lieve, con euforia ed iperattività (1).

Tali fatti mi hanno fatto pensare che l'amenza sia da annoverarsi fra le psicosi affettive; e che debba essere considerata come una fase della frenosi maniaco-depressiva.

Infatti, talune volte, s'intercala nel corso di una psicosi circolare, sostituendosi all'uno o all'altro dei due periodi. Altresì può accadere che si presenti episodicamente durante l'evoluzione di una crisi affettiva.

Un'inferma della mia Clinica, in seguito ad uno stato confusionale allu-

(1) Ciò si verifica specialmente nelle crisi di amenza ad intonazione melancolica; ed è curiosa l'interpretazione del pubblico (spesso accettata dai medici) a seconda che lo stato d'eccitamento preceda o segua la psicosi allucinatoria. Nel primo caso, l'attacco amenziale si ritiene dovute al *surmenage* per eccessivo lavoro (causato quest'ultimo da morbosa iperattività che rimane naturalmente misconosciuta). Nel secondo caso, l'euforia, la vivacità psichica e psicomotoria vengono considerate come espressione della gioia che il malato risente per la conseguita guarigione.

cinatorio, consecutivo ad una probabile infezione tifosa, ebbe una crisi squisitamente maniaca che guarì dopo sei anni, per cedere il posto ad alcuni giorni di benessere e quindi ad uno stato melancolico lieve che durò varî mesi. Nel breve intervallo dell'apparente guarigione, come durante la fase depressiva, la malata aveva preciso il ricordo degli avvenimenti svoltisi durante l'agitazione maniaca, ma non rammentava nulla del periodo amenziale.

Gli autori, invero, parlano in questi casi di *manìa* e di *melancolia confusa;* come differenziare però tali stati dalla confusione allucinatoria? Si dice che il maniaco sia meno disorientato dell'amente e che, in ogni caso, il suo disorientamento sia in rapporto coll'agitazione (Hoche); che le allucinazioni prevalgono nell'amente in tal maniera da disturbare le percezioni e l'elaborazione di queste (Seiffer); che, per conseguenza, l'amente sia incapace di attenzione passiva, mentre il maniaco sarebbe un sismografo delicatissimo; che, nel primo, l'agitazione, partendo da motivi interni, sia senza scopo, mentre nel secondo avrebbe un'apparenza di ragione, perchè trarrebbe origine dalla realtà esterna (Tanzi e Lugaro).

Ora tutto questo è verissimo, ma alla condizione che il maniaco non sia confuso e l'amente non sia eccitato; che, se ciò accade, le due sindromi sono identiche.

Si pretende che lo stupore dell'amente si distingua per l'aspetto indifferente, attonito dell'infermo, dallo stupore del melancolico di cui la fisionomia tradirebbe sempre l'affanno dell'animo. Eppure vi sono malati, colpiti dal cosidetto stupore amenziale, il di cui volto è irrigidito nella più angosciosa maschera del dolore umano; e viceversa melancolici stuporosi che appaiono smarriti, incoscienti, inespressivi.

Se la differenziazione non è possibile in base ai sintomi psichici, ancora meno lo è sulla scorta dei fenomeni somatici: il dimagramento, i disturbi gastro-intestinali, la debolezza cardiaca col pericolo del collasso, persino la temperatura subfebbrile, con qualche elevazione termica intermittente, sono comuni ai distimici, come agli amenti.

Infine, sia le distimie che l'amenza sono affezioni ereditarie e familiari, che spesso troviamo riunite in una stessa famiglia.

La confusione mentale allucinatoria può avere la durata di parecchi mesi, però, di solito, guarisce. È la più frequente manifestazione post-grippale di lunga durata.

Seguono, in ordine di frequenza, gli *stati depressivi,* che possono apparire in tutti i gradi e in tutte le forme. Sono, talvolta, sindromi asteniche con fenomeni eretistici e lieve depressione dell'umore che si confondono col cosidetto *esaurimento nervoso cronico.* Altre volte assumono l'aspetto di stati coatti: ossessioni e fobie che sembrano motivare la depressione dell'animo, mentre ne sono la conseguenza.

Talora si presenta il quadro netto della melancolia nella sua forma *simplex,* od associata ad ansia più o meno intensa, a cenestopatie svariatissime, ad idee ipocondriache, ad idee ossessivo-fobiche, a disordini psico-sensoriali gravi, a deliri. Non mancano gli stati ansiosi ed angosciosi puri; ed altresì le crisi di stupore.

I fenomeni somatici sono i soliti di tali quadri distimici.

La guarigione è l'esito abituale; che, frequentemente, è preceduta da un leggero stato ipo-maniaco. Però, lo stato depressivo post-grippale può durare a lungo, persino parecchi anni e può anche passare, sebbene di rado, in cronicità e finire in demenza. Ciò si verifica tra le forme che esplodono nell'epoca presenile e nella senile.

Gli *stati maniaci* sono meno frequenti degli anzidetti; e quasi sempre sono preceduti o seguiti da uno stato depressivo, spesso così lieve da passare inosservato. Di varia gravità, hanno i caratteri propri, psichici e somatici, di tutti gli stati maniaci; nessun fenomeno indica, come per i precedenti, la loro origine infettiva e tanto meno influenzale.

Ugualmente va ripetuto per gli *stati misti* che, più rari degli stati depressivi, sono tuttavia più frequenti dei maniaci.

L'esito di entrambi è abitualmente la guarigione; eccezionale il passaggio in cronicità.

I malati di queste forme distimiche, post-influenzali, non di rado, hanno sofferto in passato di crisi analoghe, anche non provocate da alcuna infezione; e sono assai spesso tarati dal lato ereditario e dal lato famigliare. Si può ripetere per essi quanto abbiamo detto per la sindrome amenziale: è manifesta (se si ha cura di indagare bene) la tendenza alle distimie negli stessi pazienti e nelle loro famiglie.

Gli stati affettivi post-grippali, come le distimie in genere e come il delirio infettivo, prediligono il sesso femminile; e fra le diverse età la giovanile e l'adulta; sono meno frequenti nei vecchi, eccezionali nei fanciulli, eccezionalissimi nell'infanzia.

Talvolta gli stati distimici post-influenzali assumono il decorso della follia circolare od alterna o della frenosi periodica a crisi ravvicinate. In tali casi, come dirò in seguito, la concausa infettiva è minima di fronte alla predisposizione ereditaria che invece prepondera.

Un'altra forma clinica che si ritiene legata alla grippe, però da rapporti patogenetici ancora molto oscuri, è la *cerebropatia psichica tossiemica* del Korsakoff, chiamata comunemente *psicosi polinevritica*.

Il Korsakoff la descrisse, infatti, quale postumo di influenza o di altre gravi infezioni (tifo, setticemia). Prevale in questa sindrome un disturbo a carico della memoria: è perduta principalmente la capacità di fissazione, ma è anche colpita, in gran parte, la memoria di rievocazione.

Il malato sostituisce al materiale mnemonico antico il prodotto elaborato nella sua fantasia dalle allucinazioni, dalle illusioni, dai sogni. Per conseguenza, è disorientato e favoleggia continuamente. Qualche volta vi è pure leggero eccitamento delirante; però l'umore dell'infermo è di solito tranquillo.

Questo peculiare quadro clinico può anche essere non accompagnato da alcuna alterazione dei nervi periferici (Gudden, Jolly, Moenkmoeller, E. Meyer, ecc.), contrariamente a quanto pensava il Korsakoff; e si riscontra frequentissimo nell'alcoolismo. Lo si trova nella demenza senile, nella para-

lisi progressiva ed in varie affezioni cerebrali: meningite, tumori, polienecefalite emorragica superiore, traumatismi del capo. Sembra dunque, legato ad alterazioni encefaliche.

È noto come, in questi ultimi anni, siano stati discussi i rapporti fra l'influenza e l'encefalite epidemica. L'apparire di quest'affezione subito dopo l'ultima pandemia grippale fece nascere il sospetto che fra l'una e l'altra malattia intercorressero relazioni intime. Per alcuni, anzi, l'encefalite letargica sarebbe stata una manifestazione post-influenzale, provocata dallo stesso agente della grippe. Per altri, più cauti, la grippe avrebbe solo preparato il terreno all'insorgenza dell'encefalite.

Oggi è opinione generale che si tratti di due affezioni completamente indipendenti l'una dall'altra. L'esperienza, infatti, ha dimostrato che l'encefalite si può sviluppare in soggetti che non avevano mai sofferto d'influenza.

***

È ovvio che, in seguito ad ogni infezione, si possano avere le più diverse sindromi psicotiche; a maggior ragione ciò accade per l'influenza, data la sua grande morbilità.

Gli autori guidati dal criterio logico del *post hoc, ergo propter hoc,* hanno attribuito alla grippe differentissime forme cliniche, persino la *demenzia praecox* e la *paralisi progressiva.*

Naturalmente i rapporti patogenetici di tali psicosi coll'influenza sono vari e assai discutibili.

Kirn chiama *psicosi pseudo-influenzali* (*pseudo-influenza-psychosen*) tutte quelle sindromi psicotiche che sono legate alla grippe da un mero nesso occasionale o addirittura casuale.

L'indagine anamnestica rivela, talvolta, che queste affezioni erano preesistenti, sebbene avessero poco attirata l'attenzione della famiglia del malato. Però, in alcuni casi, sembrano proprio esordire durante o dopo l'attacco influenzale. In altri casi, invece, seguono la grippe alla distanza di parecchi mesi; ed il riferirle, allora, alla medesima è del tutto arbitrario.

***

Fra gli autori non si è ancora raggiunto l'accordo completo circa l'azione esercitata dall'influenza sulle condizioni psichiche degli infermi di mente.

Sembra che gli alienati siano poco recettivi al contagio grippale (Sander, Schuckhardt, ecc.); che, inoltre, avrebbe in essi un decorso più benigno (Sander).

Si hanno osservazioni che inducono a ritenere che l'influenza possa favorire la guarigione di una psicosi preesistente. Roller riferì di un delirante sistematizzato (delirio di persecuzione con allucinazioni e parossismi di agitazione) malato da 18 mesi, guarito in seguito all'influenza. Damaye verificò la stessa cosa in due melancoliche, una delle quali presentava da dieci mesi

crisi di eccitamento con idee deliranti mistiche e di grandezza, l'altra era da più di un anno in preda ad ansia con idee persecutorie e spiccata tendenza suicida.

Quest'azione favorevole sulle psicosi non è, per altro, esclusiva alla grippe, ma è comune a varie infezioni acute (tifo, eresipela, pleurite, ecc.) ed in generale a tutte le malattie febbrili (1).

Mi è accaduto spesso di osservare negli stati ansiosi ed in quelli di eccitamento maniaco, il sedarsi dell'ansia o della agitazione psico-motoria, della loquacità e dell'ideorrea in occasione d'un'elevazione termica per una infezione acuta intercorrente.

Per tanto, in passato, venne proposta, a scopo di cura, l'inoculazione della eresipela. Ed oggi l'argomento ritorna di moda coll'inoculazione della malaria.

Nella maggior parte dei casi, però, l'influenza (e lostesso va ripetuto per le altre infezioni) non esercita alcun'azione sulle psicopatie preesistenti (Sander, Richter, Schuchardt, Oppenheim, Ulrich, ecc.); talvolta anzi agisce sfavorevolmente. Ciò si verifica, a preferenza, per le sindromi psicotiche dovute all'alcoolismo, in cui la grippe provoca l'esplosione di stati allucinatori, del *delirium tremens*.

L'intolleranza per l'alcool viene nel soggetto aumentata.

L'influenza avrebbe anche azione perniciosa sulla paralisi progressiva, di cui accelererebbe il decorso (Oppenheim).

***

Le alterazioni psichiche provocate dalla grippe, lo abbiamo già visto, non hanno alcun carattere di *specificità*. Non esiste una sindrome psicotica che sia propria dell'influenza. Tutti gli autori sono concordi al riguardo. Ne conviene anche l'Althaus che, però, assegna alle psicopatie legate alla grippe, il polimorfismo dei quadri clinici, come criterio differenziale dai comuni disturbi psichici post-febbrili. Ma, sta di fatto che questi stessi quadri clinici possono essere provocati da numerose altre cause tossico-infettive.

Gli osservatori, invece, sono in disaccordo circa la frequenza delle suddette alterazioni: mentre per Kirn, Althaus, Ganger ed altri, esse sarebbero assai più frequenti dopo l'influenza che in seguito alle altre infezioni febbrili, per Kraepelin, Ladame, Cristiani, ecc., tale maggiore frequenza non esiste.

Certo, se si pensa all'enorme morbilità della grippe, che non ha confronto con quella di nessun'altra infezione febbrile, si è portati ad accettare l'opinione di questi ultimi autori. È vero, come obbietta Ganger, che pure il morbillo è assai diffuso, tuttavia lo è assai meno dell'influenza (sono a migliaia i colpiti durante una pandemia grippale) ed infierisce, prevalentemente, in un'età della vita in cui i disturbi psichici sono eccezionali.

---

(1) Confr. fra gli altri: Willerding W.: *Influenza favorevole delle malattie febbrili sulle psicosi.* Allg. Zeitschr. f. Psych., XLVI, 5. — Klinke: *Psicosi e febbre tifoide.* Centr. f. Nerv., n. 7, III, 1892.

Per risolvere nettamente la questione occorrerebbero statistiche esatte; ma i malati di grippe non sono mai denunciati totalmente, anche se la denuncia sia resa obbligatoria come lo fu nell'ultima pandemia; ed inoltre le psicopatie consecutive sono, per la loro abituale breve durata, curate a domicilio, sfuggendo per conseguenza ad un rigoroso accertamento.

***

La *patogenesi* dei disturbi psichici provocati dalle infezioni è tuttora in piena oscurità.

Per quanto riguarda l'influenza, il dibattito è stato vivace e due ipotesi hanno tenuto il campo: la *tossica* e l'ipotesi dell'*esaurimento*.

Già Graves riteneva il *virus* della grippe un veleno del sistema nervoso.

Secondo Kirn, Althaus, Morselli ed altri, la tossina dell'influenza, coadiuvata dalla febbre e dalla predisposizione acquisita e congenita, agirebbe direttamente sui centri nervosi, alterandone la funzione.

E. Kraepelin è stato il principale sostenitore della seconda ipotesi. Egli ha ammesso che i disturbi psichici consecutivi all'influenza siano dipendenti dall'indebolimento generale provocato dagli attacchi della malattia pandemica. Ha sostenuto, per conseguenza, la necessità di circostanze predisponenti (debolezza nervosa o predisposizione psicopatica ereditaria) e l'incapacità della grippe a creare, di per sè stessa, una psicopatia la di cui manifestazione sarebbe semplicemente favorita dall'infezione.

Kraepelin, però, si riferiva alle sindromi psichiche che si svolgono durante la convalescenza, attribuendo invece quelle del periodo febbrile all'azione diretta dell'infezione, perfino alla presenza stessa dei bacilli della grippe nel cervello.

Il primitivo concetto dell'*esaurimento* è stato poi modificato da Kraepelin. Nell'occuparsi degli *stati infettivi di debolezza psichica,* fra i quali egli annovera appunto le sindromi psichiche post-influenzali, ha espresso l'opinione che essi siano conseguenza dei *cambiamenti del tessuto corticale generati da veleni infettivi i quali scompaiano talora solo gradatamente e talvolta non scompaiano del tutto.* Un'origine pure tossica ha riconosciuto al *delirio da collasso* (descritto da Weber nel 1866) ed alla *confusione mentale acuta* (*amentia*), pur comprendendoli nel capitolo delle psicosi da esaurimento: infatti, non ha escluso per queste l'azione di microorganismi e di sostanze regressive.

Allo stato odierno delle nostre conoscenze, il concetto fisiologico dell'esaurimento (combattuto strenuamente da Tanzi e Lugaro) perde sempre più terreno in psichiatria.

L'orientamento degli alienisti è oggi verso la teoria tossi-infettiva, senza pertanto negare il concorso variabile di altre cause predisponenti e coadiuvanti. È anche scomparsa la differenza che si faceva tra *delirio febbrile* e *delirio infettivo.*

Il delirio febbrile, concepito un tempo come dipendente da un'azione chi

mica provocata dalla elevazione termica (per Loevy sarebbe aumentato nella febbre il consumo dell'albumina e ridotta l'ossidazione dei grassi) e da una azione meccanica, circolatoria, in rapporto colla concitazione cardiaca che alla febbre si accompagna, oggi viene ritenuto ugualmente di origine tossica *esogena* (infezioni) od *endogena* (alterazioni del ricambio). In effetto, è ovvia l'osservazione di temperature elevatissime che lasciano il sensorio perfettamente lucido; mentre che spesso non esiste parallelismo tra il delirio e l'altezza della febbre.

Accettato il criterio generico dell'intossicazione, resta da vedere quale sia l'origine del veleno che altera il funzionamento delle zone di valore psichico. Perchè l'idea più semplice, già precedentemente enunciata, non trova il consenso unanime degli autori. Anche per il fatto che la sindrome psichica sovente insorge in un periodo in cui l'infezione sembra esaurita, gli ammalati non sono più contagiosi, le loro condizioni somatiche appaiono talora migliorate, in contrasto coll'infuriare dei fenomeni mentali.

Camia pensa ad una complicazione morbosa: l'infezione primaria faciliterebbe l'ingresso ad una infezione secondaria (probabilmente un virus filtrabile); sarebbe questa la responsabile diretta del delirio infettivo. Si avrebbe, cioè, un processo analogo a quello che si verifica per la broncopolmonite influenzale.

Però il supporre l'intervento di una seconda infezione che si manifesti esclusivamente con sintomi psichici, senza una notevole ripercussione organica, è poco suggestivo. L'ipotesi di Camia si presta meglio per il *delirio acuto* al quale invero l'autore allude.

È noto che le infezioni possano danneggiare in maniera transitoria o permanente, le glandole endocrine. Si potrebbe perciò supporre che i disturbi psichici di cui ci stiamo occupando si realizzino a traverso la disfunzione di una o di parecchie di dette glandule.

L'endocrinologia ha fatto concepire grandi speranze agli alienisti, ma sinora, sia le ricerche col metodo di Abderhalden, sia i tentativi basati sul criterio terapeutico hanno provocato delusioni in psichiatria.

L'influenza, come già si è accennato, è capace di determinare l'ipofunzione acuta delle surrenali (le infezioni, di solito, non causano che fenomeni glandulari di deficit - Falta). L'asurrenalismo (1), però, potrebbe spiegare tutto al più lo stato nevrasteniforme post-grippale, ma non è sufficiente per il delirio infettivo.

Quanto conosciamo della patologia delle altre glandole non incoraggia ad invocare il loro intervento.

Il concetto oggi prevalente è che le sostanze tossiche responsabili del delirio infettivo, non siano un derivato batterico diretto, bensì prodotti secondari e, in certo qual modo, reattivi all'infezione, prodotti di regressione non sufficientemente neutralizzati o incompletamente eliminati (Tanzi e Lugaro).

Ma la vera natura di tali prodotti ed il loro meccanismo d'azione sono ancora un mistero.

(1) I sintomi principali dell'asurrenalismo sono: astenia muscolare, ipotensione arteriosa, ipotermia, bradicardia.

Perchè, disgraziatamente, manchiamo pure di dati anatomopatologici.

L'anatomia patologica del delirio infettivo non esiste. I pochi rilievi istopatologici che possediamo si riferiscono a qualche caso colpito da morte improvvisa per collasso e per la maggior parte al *delirio acuto*.

Generalmente il *delirio acuto* viene considerato come una varietà del delirio infettivo, sebbene clinicamente si differenzi in maniera netta dalla sindrome confusionale che accompagna o segue le comuni infezioni. Da parte la violenza dei fenomeni psichici, che può essere estrema anche in quest'ultima, specie nei *deliri iniziali* (1), ciò che contrassegna il *delirio acuto* è l'imponenza dei sintomi fisici, oltre il suo rapido decorso e l'esito quasi sempre letale; sintomi fisici ed evoluzione che dànno chiaramente alla forma morbosa il *cachet* di malattia infettiva. Ecco perchè, da lungo tempo, si è tentato di rintracciare nel sangue e nei visceri dei pazienti, il germe patogeno (Westphal, Briand, Rezzolino, Bianchi e Piccinino, Wassermann Malkoff, Sander, Ceni, Cappelletti, Karowski, Martinotti, Cabitto, Armanni, ecc.). Tentativi rimasti infruttuosi, perchè i cocchi e i bacilli incriminati sembrano dovuti ad invasione preagonica, ma non perciò sufficienti a farci rinunciare alla teoria infettiva dell'affezione.

Oggi è il quarto d'ora dei *virus filtrabili;* ad essi par debba cedere le armi il bacillo di Pfeiffer. Probabilmente ad un *virus filtrabile* è dovuto, secondo l'ipotesi di Camia, il delirio acuto.

Però, i risultati necroscopici anche nel delirio acuto sono tutt'altro che conclusivi.

In genere, le alterazioni riscontrate negli individui morti in seguito a delirio infettivo sono scarsissime. Tuttavia, secondo Tanzi e Lugaro, costituirebbero un insieme non specifico, sebbene caratteristico della sindrome amenziale da contrapporsi alla sindrome clinica, sprovvista pur essa di specificità.

Si tratta di reperti che si riscontrano pure in casi d'infezione acuta (tifo, polmonite, eresipela) decorsi senza disturbi psichici.

Non hanno, quindi, alcun valore psicopatogenetico, nè basta ad accordarglielo il rilievo di Tanzi e Lugaro che, cioè, tali malati di rado non si mostrano confusi ed obnubilati, per lo meno durante il periodo agonico.

Le osservazioni più recenti hanno messo in luce, nel delirio acuto, la lipoidolisi, gli accumuli di granulazioni grassose, di lipoidi cellulari e perivasali, sui quali ferma particolarmente l'attenzione Ch. Ladame, che invoca, per l'interpretazione patogenetica dell'anzidetta infezione, l'ausilio della biochimica.

Rilevato il fatto che, nel delirio acuto idiopatico, l'intero organismo dell'infermo diminuisce rapidamente e notevolmente di peso, perchè viene sottoposto ad un'intensa e brusca disidratazione, Ch. Ladame crede di aver trovato la chiave di volta di tale fenomeno nella lipoidolisi e nella desintegrazione della lecitina. La membrana cellulare, egli dice, che ha funzione osmotica, è costituita prevalentemente da lecitina; l'agente tossico (o meccanico che sia) per via chimica o per via fisica agisce appunto sulla lecitina, che

(1) Così p. es. nel *cerebro-reumatismo*, nella *tifomania* che, peraltro, è assai discutibile se non appartengano al *delirio acuto*.

viene disgregata ed eliminata; perduto così il suo principale componente, la membrana cellulare, non è più in grado di mantenere l'equilibrio osmotico, perciò lascia passare in eccesso l'acqua contenuta nella cellula, mentre che il protoplasma intanto viene invaso dai liquidi extracellulari (contenenti sali di differente concentrazione e sostanze varie) e dalle tossine che insieme determinano la rovina degli elementi nervosi. Le sostanze colloidi si coagulano. La *neurofagia*, la *metacromosi* e la *lipoidolisi* osservate al microscopio, sarebbero, per l'autore, la traduzione istochimica degli anzidetti processi chimici.

L'ipotesi di Ladame che, per altro, ha il merito di tentare un'interpretazione biochimica, è d'un semplicismo evidente. La cellula non è un palloncino che, forato, perda le sostanze liquide contenute che, del resto, non sono veramente liquide, ma costituite da un aggregato di colloidi di varia natura combinati all'acqua. E la stessa membrana, d'altra parte, è nient'altro che la materia protoplasmatica, più o meno differenziata, con un addensamento molto elevato.

La deacquificazione ha luogo nella cellula vivente, ma con ben altro meccanismo.

La deacquificazione dei colloidi che la compongono è anzitutto un *processo naturale*. I colloidi perdono, *col tempo*, una parte dell'acqua combinata e si aggregano.

A questo processo *spontaneo* di deacquificazione, che ha per fattore essenziale il tempo e che prende il nome di *maturazione*, è dovuto il mutarsi dell'organismo dall'embrione alla vecchiaia, alla morte naturale (1).

Vi è poi la deacquificazione dei colloidi per *sostituzione* dell'acqua combinata, con sali minerali o con sostanze tossiche provenienti dall'esterno od anche generate nell'interno dell'organismo.

L'alcool, p. es., può eliminare per ogni sua molecola, cinque molecole di acqua combinata; un atomo di arsenico è capace di rimpiazzare e di liberare non meno di tre molecole di acqua; una molecola di As_2O_3 è in grado di sostituire un numero non inferiore a sei, donde l'edema e l'anasarca caratteristici (Perdue) (2).

La perdita di acqua può ancora essere espressione d'un meccanismo biochimico che, oltre ad addensamenti micellari e a formazione di nuovi complessi (3), determini *cambiamento della reazione* nel mezzo ove tali mutamenti avvengono.

Scala ha chiarito il meccanismo di questi possibili cambiamenti di reazione mediante i sali neutri, nella dinamica colloidale, cambiamenti i quali portano come conseguenza che le leggi dell'osmosi hanno valore solo in determinate contingenze. Holdern (4) ha dimostrato che la sucrasi dello *asper-*

---

(1) Confr. PERDUE. *Nuove vedute sull'etiologia dei tumori maligni.* Annali d'Igiene, a. XXX, fasc. 8, 1920.

(2) Loco citato.

(3) Composti di *absorptione* o di *adsorptione* di VAN BEMMELEN; il nome di complessi è dovuto a SCALA.

(4) Citato da SCALA in: *I complessi colloidali e loro importanza nella biologia, nella patologia del ricambio e nell'igiene.* Ann. d'Igiene, a. XXVII, fasc. VII, 1917.

gillus niger, che è un colloide, passa interamente attraverso il filtro di porcellana, quando il liquido sia neutro alla fenolftaleina; mentre è interamente trattenuto se il liquido sia neutro all'arancio di metile. Così la legumina, la miosina si sciolgono per azione del cloruro di sodio e la silice colloidale passa attraverso la membrana dealizzante pure per azione del cloruro di sodio (Scala) (1).

Il fenomeno della *sostituzione* (dell'acqua combinata nei colloidi dei tessuti organici con un virus filtrabile o con le tossine di un microrganismo infettante) e il *mutare della reazione* potrebbero spiegarci, assai meglio dell'ipotesi di Ladame, l'intensa disadratazione a carico di tutto l'organismo che si verifica nel *delirio acuto* — gli emuntori sono in azione fino all'esaurimento delle riserve, tanto che il malato si dissecca, perdendo da 20 a 40 kg. del suo peso in pochi giorni (Ladame) — il dissolversi e l'eliminazione della lecitina dalle pareti cellulari, cioè la *lipoidolisi,* come pure la *metacromosi* e le conseguenti alterazioni istologiche descritte dagli autori.

Nel *delirio acuto idiopatico,* malattia che ha tutti i caratteri di un'infezione grave, che presenta una sindrome psico-somatica di particolare intensità ed un esito abitualmente letale, si può ammettere l'intervento diretto di un agente infettante che — *per sostituzione* — si fisserebbe nella sostanza nervosa, dando luogo a formazione di speciali complessi ed alle alterazioni anatomiche e funzionali anzidette.

Ma, nel delirio dell'influenza, che, nella maggior parte dei casi, esordisce durante la convalescenza, quando cioè l'attività microbica sembra esaurita, tale ipotesi patogenetica non convince più. Ed altresì poco convincente lo è per quei deliri che esplodono all'inizio o durante l'infezione in atto, se si pensa ch'essi hanno spesso durata effimera, di qualche giorno e persino di alcune ore.

Dire che intervengano *veleni secondari, derivati indiretti* del processo infettivo, *prodotti regressivi non sufficientemente neutralizzati,* è spostare il problema, non risolverlo, perchè rimaniamo ancora nell'ignoranza circa la natura di questi veleni e la loro produzione.

Per il delirio dell'influenza ed in genere per tutti i deliri delle comuni infezioni si potrebbe invocare più utilmente l'altro meccanismo biochimico cui dianzi accennavamo: il *cambiamento della reazione.*

È noto, infatti, che nelle malattie infettive si ha ritenzione di cloruri e di altri sali.

I cloruri, che sono *elettroliti,* si trovano dissociati nell'acqua nei rispettivi joni e formano colle sostanze colloidali del nostro organismo complessi che hanno proprietà peculiari. Una di queste proprietà è la facile idrolisi dei due joni del sale combinato al colloide; i quali però s'idrolizzano in maniera quantitativamente disuguale. Quando predomina l'idrolisi dell'anione, dell'jone elettro-negativo, si avrà reazione acida nell'ambiente ove il complesso

(1) Loco citato.

si è formato; viceversa si otterrà reazione alcalina se è più facile l'idrolisi del catione.

Di solito, è l'anione che s'idrolizza con maggiore facilità, dando luogo a stati acidi.

Per tanto, è da supporre che nella ritenzione di cloruri — per l'idrolisi dell'jone elettro-negativo Cl' — si verifichi un abnorme sviluppo di HCl, cioè un'*abnorme concentrazione d'idrogeno-joni*.

Generalmente, quando ciò ha luogo — nelle malattie infettive o in altre contingenze — le pronte riserve alcaline di un organismo ben costituito neutralizzano l'eccesso di acido. Ma, in taluni soggetti, le riserve alcaline sono insufficienti e allora l'organismo rimane intossicato.

In uno studio sulla melancolia, cui rimandiamo il lettore (1), Scala ed io abbiamo dimostrato che la *concentrazione abnorme d'idrogeno-joni* è dannosa, sebbene in diversa misura, a tutti tessuti organici, specie ai tessuti nervosi. Essa intacca, solubilizzandola, la calce (2) di riserva dei colloidi, che è il loro principale protettivo.

Privata degli alcalini e specialmente della calce, la sostanza colloide è esposta senza riparo alle ingiurie dell'acido. Si realizzerebbero allora turbamenti biochimici più o meno accentuati, la di cui espressione clinica sarebbe appunto la sindrome che costituisce il delirio infettivo.

Sarebbe così svelato l'enigma patogenetico del delirio infettivo: per effetto della ritenzione dei cloruri, determinata dalla malattia infettiva, si avrebbe nei tessuti organici un cambiamento della reazione fisiologica; gli anioni degli elettroliti, cioè, idrolizzandosi, produrrebbero concentrazione abnorme d'idrogeno-joni, ossia una reazione acida che l'organismo tenterebbe di neutralizzare mediante le sue riserve alcaline, ma, essendo queste insufficienti, rimarrebbe intossicato, i colloidi dei tessuti sarebbero cioè esposti, senza protezione, all'eccesso di acido; donde l'esplosione dei sintomi che costituiscono il delirio.

In altri termini: la malattia infettiva provocherebbe il delirio, perchè sarebbe causa di ritenzione di cloruri e perchè l'organismo avrebbe riserve alcaline insufficienti.

L'insufficienza di riserve alcaline costituirebbe quindi la *predisposizione* al delirio; predisposizione che tutti gli autori hanno sempre ammessa, senza poter precisare in che cosa consista.

Il bilancio dei sali minerali, nell'economia organica, non è fisso ed immutabile; la differenza, cioè, tra i sali minerali assunti e quelli emessi varia da soggetto a soggetto e, nello stesso individuo, per circostanze diverse, può mutare da un momento all'altro.

Taluni — per disposizione congenita ed anche acquisita — hanno la pos-

(1) Mendicini e Scala. *Studio biochimico sulla melancolia.* Riv. Sperim. di freniatria, vol. XLVII, fasc. III-IV, a. 1923.

(2) Si elimina in tal caso sotto forma di cloruro di calcio.

sibilità di trattenere solo una minima quantità di sali minerali, vale a dire, una quantità minima di cationi appena compatibile con le funzioni fisiologiche. Per conseguenza, un insolito cambiamento di reazione trova costoro impreparati.

Se in essi, come accade nei processi infettivi ed in altre contingenze, ha luogo un'abbondante ritenzione di cloruri che produce accesso di acido, l'organismo non riesce a coprire i nuovi bisogni e rimane intossicato. Rotto così l'equilibrio, nel ricambio dei sali minerali, i colloidi dei tessuti non sono in grado di ripristinarlo per un periodo di tempo piò o meno lungo; perchè le loro riserve alcaline, ora maggiormente impoverite, non possono sopperire a bisogni accresciuti; e la concentrazione d'idrogeno-joni si riproduce, finchè un miglioramento nelle condizioni biochimiche non permetta uno sforzo poderoso che corregga la deviazione metabolica. È evidente che ciò si realizza tanto più presto quanto più prontamente l'organismo riesce a vincere l'anzidetta *predisposizione;* vale a dire quanto più sollecitamente i colloidi dei tessuti sono in grado di trattenere la quantità di cationi necessaria a ridare ad essi la reazione normale. In altri termini: la durata del delirio è in rapporto diretto colla gravità della *predisposizione* al medesimo.

L'ipotesi patogenetica suesposta mette in luce completamente i risultati dell'osservazione clinica.

Non solo è capace di spiegare tutti i quadri sintomatici provocati dall'influenza nella sfera neuro-psichica, a cominciare dalla sindrome nevrasteniforme del periodo della convalescenza, ma mostra chiaro il valore che l'infezione ha per ognuno di essi.

Massimo nella sindrome anzidetta, in cui i sintomi astenici traducono il malessere prodotto dalla ritenzione dei cloruri, causa di fugace intossicazione subito vinta dal pronto accorrere dei cationi; si riduce ad un minimo puramente occasionale nelle neurosi e nelle psicosi distimiche post-grippali di lunga durata; in cui l'infezione non ha altra parte che quella di semplice agente provocatore: concentrando improvvisamente idrogeno-joni, l'infezione rompe soltanto un equilibrio biochimico che era già instabile.

La grippe, invece, è nettamente responsabile dell'insorgenza del delirio infettivo, condivide tuttavia la sua responsabilità col fattore predisponente, al quale però tanto meno è imputabile quanto più il delirio è di breve durata.

Con la suddetta ipotesi patogenetica è chiarito il mistero dell'insorgenza tardiva dei disturbi psichici post-grippali, cioè a processo infettivo esaurito; l'organismo ha prima tentato di resistere, di neutralizzare l'intossicazione acida, consumando tutte le sue riserve alcaline. Invece, nei deliri precoci, iniziali o che insorgono mentre l'infezione è in atto, la concentrazione d'idrogeno-joni è stata così improvvisa e violenta da soverchiare per il momento ogni difesa.

Tale interpretazione della genesi dei disturbi psichici influenzali fa ancora comprendere perchè essi non abbiano fisionomia propria, ma si identifichino con quelli che seguono a qualsiasi altra infezione; e dà infine la ra-

gione della loro natura fondamentalmente distimica, dovuta al fatto che il primo effetto dell'intossicazione acida è il turbamento della cenestesi, che a sua volta altera il tono dell'umore.

INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE.

ALTHAUS J. *Delle psicosi consecutive all'influenza.* Arch. f. Psych., XXV, 1.

BOEDLER W. *Psychische Stoerungen imVerlauf von Influenza.* Inaug. Dissert., Kien, 1918. Ref. in Neur. Cent., n. 7, 1919.

BIERMER. *Influenza.* Nel trattato di VIRCHOW, Bd. 5.

BENON R. *Les formes du délire dans la grippe.* Annales medico-psychologiques, n. 1, 1919.

CRICHTON-BROWNE SIR JAMES. West-Riding Lunatic Asylum's medical Reports, t. IV, 1874, p. 269.

CRISTIANI. *Nota clinica sulle psicosi consecutive all'influenza.* Il Manicomio, anno VI, 1890, p. 286.

DAMAYE H. *Troubles mentaux occasionnés par la grippe. Troubles mentaux guéris par l'infection grippale.* Annales médico-psychologiques, a. 75, n. 3, 1919.

GANGER R. *Sul delirio da influenza.* Il Manicomio, 1892, p. 89.

GRAVES. *System of Clinical Medicine.* Citato da MORSELLI.

HIRSCH. Historischgeographische Pathologie.

INTROSINSKI. *Ueber Influenza Psycosen.* Deutsch. Med. Woch., 1891, n. 3.

JASTROWITZ. Soc. d. Psich. di Berlino, sed. 15 marzo 1890. Ref. in Arch. d. Neur., t. XX, 1890.

JOFFROY. Soc. méd. des hôp. de Paris; Progrès Médical, n. 14, 1890, p. 373.

KRAUSE P. In Trattato di Med. Int. di MOHR e STAEHELIN. Società Ed. Lib., 1913, vol. I, pag. 214.

KIRN. *Le psicosi dell'influenza.* Allg. Zeitschr. f. Psych., 1891, XLVIII, 1-2.

KRAEPELIN. *Sulle psicosi consecutive all'influenza.* Deutsche Med. Wochenschrift, t. XVI, n. 11, 1890.

ID. Trattato di Psichiatria, VII, ediz. I v. (tradotto in italiano) e VIII, ediz. tedesca.

KLEIST K. (ROSTOCK). *Psychische und Nervoese Stoerungen bei Influenza.* Neur. Centr., vol. 2, 1919.

KLINKE. *Psicosi e febbre tifoide.* Centralbl. f. Nerv. N. J., III, 1892.

KIRBY MAJOR GEORGE H. M. C. New York Neurological Society, 7, a. 1919; The Journal of Nerv. and Ment. disease, giugno 1919, vol. 49, n. 6, p. 511.

LESZYNSKI W. M. Idem. Idem.

LEVI G. *L'influenza nella Sezione femminile, ecc.* Gazzetta del Manicomio della Prov. di Milano, a. X, n. 5, 1890.

LEPPMANN. Soc. d. Psich. di Berlino. Sed. 15 marzo 1890. Ref. in Arch. d. Neur., I, XX, 1890.

LEHMANN. Idem. Idem.

MARAGLIANO E. *Sull'influenza.* R. Accad. med. di Genova; Sed. 6 febbraio 1890. Riforma med., n. 51-54, vol. VI, 1890.

MENDEL. Soc. d. Psich. di Berlino; sed. 15 marzo 1890. Ref. in Arch. d. Neur., I, XX, 1890.

MORSELLI E. *Su alcuni effetti neuro- e psicopatici dell'influenza.* Accad. med. di Genova; sed. 6 febbr. 1890. Riforma medica, a. VI, 1890, 1° sem., pp. 542, 549, 555.

MUELLER. Soc. d. Psich. di Berlino: sed. 15 marzo 1890. Ref. in Arch. d. Neur., I, XX, 1890.

MUNTER M. D. *Delle psicosi consecutive all'influenza.* Società Psichiatrica di Berlino; sed. del 15 marzo 1890. Rec. in Archives de Neurol., t. XX, p. 284.

NOTKIN S. *Die Grippe als ausloesendes Moment von Psycosen.* Corresp. Bl. f. Sceweizer Arte, 1918, n. 50.

PICK. *Sui disturbi psichici consecutivi all'influenza.* Neur. Centr., n. 4, 1890.

RICHTER. Soc. d. Psich. di Berlino; sed. 15 marzo 1890. Ref. in Arch. d. Neur., t. XX, 1890.

ROLLER. Idem. Idem.

ROUSSY G. *A propos des complications nerveuses observées au cours de l'Epidemie de grippe actuelle.* Soc. d. Neur.; sed. 7 nov. 1918. Rev. Neur., II sem., p. 334, 1918.
RUHEMANN. *Die Influenza im Winter 1889-90.* Leipzig, 1891.
SCHUCHARDT. Soc. d. Psich. di Berlino; sed. 15 marzo 1890. Ref. in Arch. d. Neur., t. XX, 1890.
SANDER. Idem. Idem.
TANZI e LUGARO. Trattato delle Malattie Mentali, III ed., Soc. Ed. Libr., 1923.
ULRICH. Soc. d. Psich. di Berlino; sed. 15 marzo 1890. Ref. in Arch. d. Neur., t. XX, 1890.
WEBER L. W. *Psichische Stoerungen bei der Grippoepidemie.* Deutsch. med. Woch., 1918, n. 52.
WILLERDING W. *Influenza favorevole delle malattie febbrili sulle Psicosi.* Allg. Zeitschr. f. Psych., XLVI, 5.

II.

Sindromi isteriche, attacchi vegetativi e stati allucinatorî-paranoidi nella metencefalite.

Dott. G. CALLIGARIS, lib. doc. di Neuropatologia nell'Università di Roma.
Dott. E. SARTORELLI, medico-chirurgo di Povoletto.

Nel vasto campo delle sindromi postencefalitiche, un posto importante spetta per certo a quelle crisi nervose che posson presentare all'occhio del clinico tutte le possibilità neuro- e psicopatologiche.

Il caso caduto sotto la nostra osservazione assume uno speciale valore, non tanto per il suo polimorfismo, quanto per la sua sindrome mentale episodica. Il quadro della grande isteria, qui rappresentato, per vero non si osservò molto di rado nell'encefalite di Economo; ma quello di tinta più squisitamente psichiatrica, e più precisamente paranoide, venne soltanto in casi rari, come ripeteremo, segnalato in questa proteiforme malattia.

L. Luigia, di a. 22, non è immune da tare neuropsicopatiche, perchè pare che qualche famigliare si sia fatto notare per alcune stranezze, senza dire che un cugino si è suicidato. La stessa paziente ha sempre rivelato la sua tendenza ad una religiosità eccessiva, e all'età di 18 anni passò alcuni mesi in due monasteri.

A 9 a. soffrì di reumatismo poliarticolare e 3 anni or sono di pleurite destra che passò a guarigione, lasciando delle algie periodiche nell'emi-torace corrispondente. Uno di noi (Sartorelli) venne chiamato a visitare la malata, per la prima volta, nel dicembre del 1925. Presentava leggeri rialzi termici con crisi sudorali ed accusava i seguenti disturbi: cefalea, algie erratiche, mioclonie (specialmente nell'emi-faccia destra), astenia, intolleranza degli alcoolici e dei calori, intoppi psichici, disturbi vasomotorii, disgripnia notturna, crisi di sonnolenza diurna e di sbadiglio, crisi di tremore (specialmente a destra), crisi di scialorrea o di xerostomia, anoressia, dispepsia, fame d'aria, crisi di cardiopalmo, sussulti tendinei, inerzia.

L'esame obiettivo dava, in quell'epoca, i seguenti reperti: esiti di pleurite destra (confermati dall'esame radioscopico che mostrava l'integrità degli apici), soffio in I tono alla punta del cuore. Leggera blefaroptosi a destra e leggeri tremori nella mano corrispondente.

Nei mesi di dicembre (1925) e di gennaio (1926) la paziente rimase a letto avendo, a periodi, delle ipertermie (37.5-38.5). Orine normali. In questo tempo accusò spesso emialgia destra (faccia, tronco e arti), con clonie muscolari. Sul principio del febbraio insorse cefalea intensa. La malata non parlò per 24 ore, ebbe qualche lipotimia con pallore e sudore freddo, nonchè vomito con emissione di ascaridi. La minzione mancò per 10 ore, alvo chiuso, T. 37.5, P. 70, stato ansioso con ambascia precordiale. Rigidità nucale e segno di Kernig, riflessi cutanei vivi, tendinei attenuati, anisocoria, ptosi palpebrale sempre visibile a destra, pupille reagenti, tracce d'indacano nelle orine.

Si pratica la puntura lombare, e nel sospetto dell'encefalite epidemica si fa un'iniezione endorachidea di una soluzione di urotropina (Sartorelli).



Delirio religioso post-encefalitico.

Nel mattino dopo ritornano la favella e la minzione. Bradipsichia. La puntura lombare e la susseguente iniezione di urotropina vennero in seguito ripetute ogni 6 giorni (4 iniez.). In causa delle reazioni violente (rachialgia, rigidità nucale, ecc.), si abbandona la via rachidea e si ricorre a quella endovenosa (3 iniez.).

Il 27 febbraio la paz. abbandona il letto. Tendenza all'opistotono. Stato euforico per 15 giorni. Esame delle orine negativo.

A questa prima fase (periodo di stato) tennero dietro crisi periodiche di aspetto polimorfo e di breve durata (un giorno o due), succedentisi ogni 15-20 giorni (ipertermie, sospensione della minzione, disturbi del linguaggio, torpore seguito da euforia e da impulsi, specialmente alla fuga). Da metà aprile a metà maggio nessun attacco. Vi fu soltanto qualche difficoltà di minzione, per cui la Luigia doveva essere qualche volta cateterizzata. Stati euforici pe-

riodici, con tendenza al canto e alla danza, cosa contraria alla sua indole taciturna e riservata. Dopo la metà di maggio le crisi ripresero con maggior frequenza (ogni 8 o 12 giorni) e violenza, annunziate 2 o 3 giorni prima da sintomi precursori (mialgie, stato ansioso, cianosi ungueale nelle mani e nei piedi).

La malata d'un tratto perdeva la parola, si abbandonava sul letto come stremata di forze, e qualche volta invece stramazzava a terra come corpo morto: ambascia respiratoria, lamenti, bulbi oculari fortemente ruotati in alto, rigidità nucale, estremità fredde, qualche volta sudori profusi. Pupille reagenti, riflessi cutanei presenti, tendinei quasi aboliti, segno di Kernig, ritenzione di feci e di urina. Il cateterismo dava esito a scarsissima quantità di orina, a densità piuttosto alta, priva di albumina. Questo stato di prostrazione qualche volta era interrotto da eccitazione psico-motrice, da convulsioni, da allucinazioni mistiche. Generalmente le crisi duravano 2 o 3 giorni (la malata prendeva soltanto qualche cucchiaio di acqua o di latte), e, dopo scomparse, la paz. ricordava tutte le fasi del suo male. *Menses* regolari.

Le visioni mistiche negli ultimi tempi si son fatte più frequenti. Essa afferma di vedere «il Signore» e di parlare con Lui e racconta come le predica il giorno preciso in cui ritornerà il nuovo accesso (che si ripresenta, infatti, infallibilmente, all'ora fissata, per lo più preceduto da uno stato euforico). Un giorno, in preda a questo delirio religioso, si recò nella vicina città e si fece fotografare nell'atteggiamento di una Santa (Ved. fig.). L'esame neurologico, praticato in quell'epoca (agosto 1926), dava i seguenti risultati: leucoplasia linguale, scosse nistagmiformi, accenno al mioclono provocato nel mento e nel tenare di sinistra. Abolizione dei movimenti sinergici oculo-frontali, facies untuosa, «segno del bastimento», disdiadococinesia a sinistra, tremori nelle mani protese, emi-amiostenia sinistra, riflessi tendinei presenti, ma rotuleo sinistro più debole del destro. Tendinei superiori deboli, specialmente a sinistra. Emi-ipoestesia sinistra.

Non vi è dubbio di alcuna specie, che la malata sia affetta da *encefalite epidemica*. Fra i sintomi che s'impongono, in mezzo a questa scena patologica polimorfa e caotica, ricorderemo le algie associate a mioclonie (forma algo-mioclonica) nella metà destra del corpo (faccia, tronco, e arti), il segno del mioclono provocato (1), i perturbamenti del sonno (sonnolenza diurna), le crisi di sbadiglio, le crisi di cardiopalmo (che posson essere indipendenti dall'affezione cardiaca), le crisi ipertermiche, i disturbi secretorii (crisi sudorali, crisi di scialorrea e di xerostomia, la *Salbengesicht*), i disordini oculari ((blefaroptosi a destra, anisocoria, scosse nistagmiformi), gli stati miastenici, l'abolizione di alcune sinergie automatiche (sogno oculo-frontale), la disdiadococinesi, le differenze nei riflessi profondi (ipo-reflessia tendinea a sinistra), lo stato mentale (intoppi psichici, crisi di bradipsichia, stati euforici con tendenza alla danza ed al canto, impulsi), ecc.

Al cospetto di un complesso clinico di questa specie, non solo non si può non ammettere *d'emblée,* senza discussioni differenziali, essere, in questo caso, quella di *encefalite epidemica* una diagnosi di sicurezza, ma, per di più, devesi riconoscere, senza esitanze, che si tratta di una forma chiara, patente, priva della benchè minima difficoltà d'interpretazione, anzi lussuriosa di sintomi speciali, specifici e caratteristici.

A prescindere dal quadro pseudo-meningitico (cefalea, vomito, rigidità nucale, segno di Kernig, ptosi palpebrale, anisocoria, ecc.), che avrebbe potuto

(1) Posto in luce da LUZZATTO e RIETTI, prima che da SAINTON e CORNET.

ingannare il medico in primo tempo (l'esame del *liquor* era negativo), ma che è ormai noto nella encefalite di Economo (rigidità nucale e segno di Kernig vennero per es., in questa malattia, notati da Zuccòla), un fenomeno raramente denunziato e che noi qui desideriamo di richiamare alla mente del lettore, è l'anuria (1) presentatasi per crisi durante gli accessi periodici, per metà organici (encefalite) e per metà funzionali (isterici), dietro ricordati.

Infatti, mentre i disturbi vescicali (incontinenza, ritenzione, ecc., di rado duraturi) son noti nell'encefalite letargica, e conosciuti egualmente sono i casi di diabete mellito o insipido (studiati, in Italia, da Signorelli, Ceconi, Bregazzi, ecc.), come quelli rarissimi di albuminuria parossistica (Antoni), la mancanza di secrezione, non di emissione dell'urina, cioè l'anuria per crisi (il cateterismo ebbe molte volte esito negativo o quasi negativo nel nostro caso) è, in questa malattia, un fatto eccezionale, che non può non richiamarci alla mente quelle strane « anurie isteriche », ammesse da alcuni e negate da altri, che offrirono in passato materia di discussione ai maestri della Neuropatologia.

Orbene, il fatto, per quanto raro, non ci deve meravigliare quando si sappia che, nell'encefalite epidemica, si possono avere anche disturbi di secrezione in difetto oltre che in eccesso, come ad es. la xerostomia invece della scialorrea, la secchezza della mucosa nasale invece della coriza (*coriza post-encefalitica*) (2). Un osservatore russo, il Maslow, in un caso di encef. epid., notò infatti iposecrezione salivare e sudorale, nasale, bronchiale, gastrica, ecc., disturbi posti giustamente dal detto osservatore in rapporto con lesioni degenerative dei centri vegetativi della base cerebrale.

Nella nostra malata invece vi furono sospensioni episodiche di secrezione renale (crisi di anuria), della durata di 2-3 giorni. La genesi centrale del fenomeno veniva anche avvalorata dai sintomi concomitanti nella crisi,

(1) A proposito di queste alterazioni della secrezione renale con presenza di sostanze anormali nelle orine, imputabili a disordini centrali, dobbiamo ricordare che, durante uno degli ultimi accessi osservati, nel mese di ottobre u. s., con manifestazioni isteroidi, la malata emise spontaneamente *orine di colore azzurro-cinereo*, dopo due giorni di anuria. Meravigliati del fatto, e sospettando qualche frode grossolana (ben frequente in questi soggetti), si ricorse al cateterismo, constatando infatti che l'orina così estratta era eguale a quella emessa. Questo fenomeno si ripetè il giorno dopo, suscitando la curiosità del vicinato, che cominciava già a sentire « odore di santità miracolosa », e una mal celata soddisfazione della giovane, che vedeva, in tal modo, crescere d'intorno l'interesse per la sua persona. Sospettando che essa avesse ingerito del bleu di metilene (forse in seguito a qualche istruzione), presentammo l'orina ad un chimico specializzato in materia, il quale escluse la detta sostanza e riconobbe invece la presenza d'indacano in grande quantità. Orbene, si sa che l'indacano, qualche volta (benchè di rado), si scompone in indaco bleu e in indaco rosso (indirubina), e che le orine contenenti in abbondanza indaco bleu hanno colore azzurro. Tale scomposizione può avvenire in vescica, ma più spesso ad orine già emesse (Daddì). In questo caso, la scomposizione è avvenuta in vescica, e la presenza di tale prodotto si potrebbe spiegare col fatto che la paziente aveva l'alvo chiuso da vari giorni e l'addome meteorico e dolente. Il fenomeno poteva quindi attribuirsi al riassorbimento dei prodotti della putrefazione intestinale. Siamo però del parere, che, anche in un tale fenomeno non comune, sia entrato in gioco, forse, un perturbamento dei centri neuro-vegetativi basilari del cervello, con conseguente modificazione del metabolismo.

(2) La « coriza » nell'encefalite epid. venne già denunziata da uno di noi. Ved. Calligaris: *La neurastenia postencefalitica*. Istituto edit. scientifico, Milano, 1926.

e cioè dall'ipertermia (post-encefalitica), dai disturbi del linguaggio (disartria, mutismo) e dallo stato isterico (pseudo-apoplessia, convulsioni, ecc.). In mezzo a tutta questa scena si presentarono inoltre, di tanto in tanto (ogni 8-12 giorni), degli stati euforici (tendenza alla danza, ecc.), Più tardi, dopo alcuni mesi di malattia, protratta, come vedemmo, con alterne vicende, con periodiche comparse e con multiformi rappresentazioni, si è stabilito uno stato psichico speciale, di tinta squisitamente isteroide da un lato (emi-ipoestesia sinistra) e paranoide dall'altro (allucinazioni e delirio mistico-religioso). La malata, due o tre volte al giorno vedeva il « Signore », bellissimo, sorridente, con veste bianca e manto celeste, con una lunga chioma alla nazarena e con stigmate alle mani, che parlava con lei predicendole il giorno in cui si sarebbe ripresentato « il suo male », vale a dire l'accesso. E l'accesso insorgeva, infallibilmente, nel giorno predetto (auto-suggestione), durava 3-4 giorni e tramontava con crisi di riso e di pianto. Nei periodi intervallari (già dicemmo che la ragazza fu sempre religiosa e passò anche qualche tempo nei monasteri), è sempre invasa da idee mistiche e paradossali, di tinto religiosa. Anche le sue lettere a contenuto religioso, che di tanto in tanto c'inviava, son documenti dimostrativi di questo suo stato mentale, che al dire dei familiari, in lei non era abituale.

Come adunque si vede, in questa giovane donna il tossico dell'encefalite epidemica ha toccato ben numerosi tasti del suo cervello, vulnerando funzioni organiche della più diversa specie, dando sintomi neurologici della tinta più varia e determinando, da ultimo, la fioritura di un delirio mistico, l'esplosione di uno stato isterico e l'accentuazione di un « carattere paranoide », che già sussistevano *in latentia* nella sua personalità anomala.

Siamo così arrivati alla fase ultima e più clamorosa di tutte le precedenti, che fece assurgere — per pochi giorni e nella fantasia popolare — questa povera malata alle sfere superne della santità, mise a soqquadro tutti i giornali d'Italia e in tre giorni richiamò circò 20,000 persone, in religioso pellegrinaggio, al romito paesello della Luigia, sperduto nella pianura friulana.

Il giorno 3 del novembre u. s. la malata scrisse a noi due, suoi medici, una lunga lettera a contenuto mistico-religioso, con la quale ci annunziava che alle ore 9 del giorno successivo il suo spirito sarebbe salito al Cielo per ridiscendere nelle sue spoglie mortali 4 giorni dopo, e precisamente alle ore 9 del giorno 8. Durante questo tempo — essa scriveva — il suo corpo sarebbe restato sulla terra, privo di vita ed insensibile a qualunque stimolo.

Infatti, alle ore 9 del giorno indicato, presente uno di noi (Sartorelli), la giovane s'immerse in un profondo sonno. Nel momento del trapasso, l'addome, che era fortemente meteorico, si afflosciò d'un tratto e divenne avvallato, a barca.

Trascriviamo qui in disordine le note cliniche fatte al letto della dormiente, durante i giorni di questo suo stato patologico: immobilità statuaria, facies impassibile, sorriso stereotipo, anisocoria (Pupilla S > della D.). Arrossamento con ipertermia dell'emi-faccia sinistra, che mostra clonie fascicolari. Trisma, stato atonico di alto grado in tutti gli arti. Pupille reagenti. Dei riflessi cutanei, gli addominali son visibili, il plantare è debole a D. ed assente a S. I riflessi tendinei sono tutti assenti, è accennato soltanto l'achilleo di D. Evidente è il segno del mioclono provocato, specialmente a S. Analgesia completa. Le trafitture con uno spillo e l'avvicinamento di una fiamma non determinano alcuna reazione da parte dell'ammalata. Crisi sudorali imponenti, di tinta rosso-bluastra (cromidrosi). *Retentio*

urinae et alvi. Temperat. oscillante fra 36° e 37.2, polso fra 80 e 120, resp. fra 20 e 40.

Nel corso di 4 giorni, la malata qualche volta rispose alle domande rivoltele dagli astanti, ricadendo poi nel suo stato letargico, e in un pomeriggio, dopo ordini imperiosi, uscì dal letto e si presentò sulla porta della camera, donde parlò in tono enfatico, biblico ed ispirato al popolo fanatico, che era accorso da tutte le parti per vedere «*la Santa*» (fenomeni di automatismo ambulatorio e di vigilambulismo isterico). Un giorno volle un serto di rovi, che si conficcò nella cute della fronte. Bevve qualche sorso di latte e di acqua, ed ebbe una minzione spontanea nella 3ª giornata.

Il fatto essendosi divulgato in un batter d'occhio, per mezzo della propaganda della stampa, fatta *à grand fracas,* ed avendo quindi chiamato a raccolta una folle enorme di popolo che accorreva per vedere «la Santa» e che aumentava come una fiumana di ora in ora, per comando delle Autorità e per ragioni di ordine pubblico, nella notte del 7 la Luigia venne trasportata al Manicomio Provinciale di Udine dove, alle ore 9 dell'indomani, secondo quanto ella aveva stabilito, in seguito all'ingiunzione divina, si svegliò dal suo sonno, o, per meglio dire, ritornò dallo «stato secondo» allo «stato primo», riassumendo la sua personalità normale.

Passati due mesi, venne dimessa dal Manicomio (6 gennaio 1927), dopo essere aumentata in peso — secondo quanto essa dice — di 10 kg., e si presentò al nostro esame.

Status del 10 gennaio 1927. La giovane trovasi in buone condizioni generali, e si vede a colpo d'occhio che è ingrassata (1). Il sonno è normale, non si lagna di stanchezza, i *menses* sono regolari. Essa accusa però, ancor oggi, i seguenti disturbi: fame lupina che insorge ad accessi, crisi sudorali, intolleranza degli alcoolici, fame d'aria, crisi di inerzia. Ha un senso di calore nella metà S. della faccia, e denunzia leggeri spasmi clonici in corrispondenza dell'angolo boccale di D.

Esame obiettivo: Emi-faccia S. più arrossata della D. Clonie fascicolari spontanee, in corrispondenza dell'angolo boccale D. Segno del mioclono provocato nel mento, più evidente a S., e nell'ipotenare di S. Leggera irrequietezza motrice ed astenia negli arti di S. Ordinando alla malata di sollevare gli occhi per guardare in alto, la fronte resta spianata ed immobile invece di corrugarsi (segno oculo-frontale). Nell'atto di portare un bicchiere alla bocca, la flessione dell'antibraccio si associa, come in condizioni fisiologiche, all'abduzione del braccio a D., ma questa sincinesia normale manca a S. (segno del bicchiere di Foerster). Prova del mulinello di Souques positiva a S. Leggermente diminuito e distonico il movimento pendolare dell'arto superiore S. nell'incesso. Leggera disdiadococinesi a S. Riflessi tendinei attenuati a S., specialmente il rotuleo. Emi-ipoestesia S.

Status, 8 marzo 1927. La paz. dice di vedere ancora il Signore, come prima del suo ingresso in Manicomio, 2 o 3 volte al giorno, ma sempre in un angolo determinato della sua camera, il quale le dice che dovrà ancora metterla a dure prove. Non presenta altri disturbi d'ordine psichiatrico, se si eccettui il suo pensiero fisso di essere un'ancella di Cristo destinata ai martirii della santità (delirio religioso paranoide). Per il resto, il suo contegno è corretto, e la giovane ha tutta l'apparenza di essere normale. Devesi però aggiungere che, in questi ultimi tempi, ha il vezzo di far racconti fantastici, minutamente descrivendo scene imaginarie di attentati contro la sua persona e di aggressioni delle quali essa sarebbe stata vittima (mitomania). (2).

(1) Molto probabilmente c'è in atto un'obesità postencefalitica.

(2) La mitomania, che può arrivare fino all'auto-accusa criminale o alla falsa denuncia, venne qualche volta notata nell'encefalite epidemica. (V. CEILLIER, Progr. méd., n. 28, 1926).

Così avvenne, che questa postencefalitica celata, ancor oggi portatrice di piccoli ma non dubbi segni della sua infezione che risale al dicembre del 1925, in primo tempo rivelata con una prevalente emi-sindrome destra (emi-algia con clonie, e mono-tremore, ptosi palpebrale, ecc.) ed ora invece accantonata in un'emi-sindrome sinistra, dopo aver dato per dieci mesi rappresentazioni patologiche periodiche di preminente carattere neurogeno, ebbe una « fine mentale » del dominio della psichiatria più che della neuropatologia.

Presentò un grande attacco isterico di letargia e di estasi allucinatoria, durato quattro giorni, durante il quale vedemmo il perturbamento recondito del sistema neuro-vegetativo (anisocoria, asimmetria vegetativa, clonie fascicolari, disturbi del ritmo cardiaco, delle secrezioni, ecc.), di natura certamente organica e indubbiamente encefalitica, associarsi allo spettacolo funzionale di un'*Hystheria magna* deuteropatica, spettacolo che sarebbe stato degno di uno studio di Pierre Janet, simile a quello magistrale che oggi l'eminente psicologo del Collegio di Francia ha compiuto sopra la « Maddalena ».

Ma il fatto più importante che ci ha indotto a raccogliere la storia di questa pseudo-Santa della metencefalite, poco tempo addietro salita al trono della celebrità sotto la vôlta del cielo italiano, non consiste già, come dicemmo, nel polimorfismo della sua sindrome patologica e nemmeno ne' suoi attacchi vegetativi di anuria e ne' suoi stati isterici.

È il suo delirio religioso ed è il suo stato allucinatorio-paranoide che assumono speciale importanza in questo caso, in quanto la loro fioritura, anzi la loro esplosione episodica e clamorosa finale, (se non la loro nascita iniziale, rappresentano qui l'effetto del virus proprio dell'Encefalite di Economo, che ha riprodotto, spesso a modo suo, tutti i quadri psichiatrici noti (stati melancolici, maniacali, circolari, confusionali, stati euforici, pseudodemenze precoci, psicosi di Korsakoff, *delirium acutum,* ecc.), ma soltanto eccezionalmente ha dato luogo a stati paranoidi.

È ben vero che questa giovane è, in realtà, un'antica psicopatica con delirio religioso di tinta paranoica; ma sta però il fatto — confermato dai familiari — che soltanto in questi ultimi tempi, cioè dopo la sofferta infezione, essa ha rivelato quadri evidenti, ha mostrato scene clamorose e ha dato rappresentazioni spettacolose di natura isterica da un lato e di tipo allucinatorio-paranoide dall'altro. È del resto ormai cosa nota che, in questi e in simili casi, l'infezione non fa generalmente che accentuare ed esaltare « il tipo costituzionale ».

Due esempi di manifestazioni paranoiche nella metaencefalite vennero presentati da Scholtz e da Leyser, tre dal Domarus delle Cliniche di Bonn (1926) e un altro dal Guttmann (1926).

Il nostro sarebbe adunque il settimo caso, che abbiamo desiderato di raccogliere e di consegnare agli annali della letteratura, per sempre meglio illuminare il campo estesissimo della neuro- e della psicopatologia postencefalitica.

BIBLIOGRAFIA.

DOMARUS. *Halluzinatorisch-paranoide Bilder bei Metencephalitis.* Archiv für Psychiatrie u. Nervenkrankheiten, Bd. 78, H. ½, 1926.
GENIL-PERRIN. *Les Paranoiaques.* Maloine, Paris, 1926.
GUTTMANN. Münch. Med. Wochenschr., n. 40, 1926.
HANSEN u. GOLDHOFER. *Ueber Pupillenungleichheit und vegetative Asymmetrie bei Postencephalitis.* Deuts. Arch. f. klin. med., Bd. 152, H. ½, 1926.
JANET P. *De l'Angoisse à l'Extase. Un délire réligieux.* Alcan, Paris, 1926.
KAUDERS. *Hysterische Zustandbilder unter dem Klinischen Bilde des postencephalitischen Parkinsonismus.* Med. Klin., n. 31, 1923.
LAIGNEL-LAVASTINE. *Encéphalite avec manifestations délirantes intermittentes.* Soc. de Psychol. de Paris, 21 décembre 1922.
LOEWY. *Der vegetative Anfall.* Monatsschr. f. Psych. u. Neurol., n. 3, 1922.
PETIT. *Forme mentale prolongée oscillante, rémittente et intermittente de l'encéphalite épidémique.* Soc. de Psychiatrie, 19 mai 1921.
ID. *Forme psycho-organique intermittente à éclipses de l'encéphalite épidémique.* Bull. de la Soc. de Méd. ment., n. 9, 1921.
PFEIFFER. *Störung der Blasenfunktion als Hauptsymptom der Encephalomyelitis epidemica.* Berlin. Klin. Wochenschr., Ig. 58, n. 6.
SANTENOISE. *Psychose périodique et périodicité neuro-végétative.* Presse méd., n. 33, 1923.
WOLLHEIM. *Ueber die vegetativen Störungen bei Encephalitis epidemica.* Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 104, H. ½, 1926.

III.

OSPEDALE DI S. SPIRITO IN SASSIA - SALA LANCISI - ROMA.

Sindrome bulbo-protuberanziale.

(Emianestesia alterna di tipo siringomielico: metà sinistra della faccia, metà destra del tronco e arti di destra. - Paresi del facciale inferiore destro. - Sindrome di Bernard-Horner e sintomi cerebellari a sinistra)

per il dott. GIOVANNI PILOTTI, medico primario.

Per la complessità della struttura anatomica della regione bulbo-protuberanziale, le lesioni che colpiscono questa parte dell'asse cerebro-spinale offrono spesso una sintomatologia complicata che può rendere difficile una precisa diagnosi di sede. In questi ultimi anni sono state pubblicate, specialmente dai francesi, numerose osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche che hanno portato notevoli contributi all'illustrazione delle sindromi bulbo-protuberanziali; ma la varietà di esse è così grande che non di rado accade in clinica di vedere dei quadri che non rientrano in modo esatto in nessuno di quelli già descritti.

Avendo avuto occasione di seguire a lungo un caso interessante di questo genere, ne ritengo non del tutto inutile la pubblicazione.

Ma!an. A., di anni 45, celibe, da Roma.
È accolto nell'Ospedale il 16 settembre 1926.
Nulla di notevole nel gentilizio. Contrasse lues nel 1916 che curò subito con preparati mercuriali per via endomuscolare. Dal 1916 al maggio 1925 ebbe spesso cefalea nelle ore serali; non durante la notte. Passava la notte giocando, fumava molto (4-5 pacchetti di sigarette al giorno) e beveva 7-8 caffè espressi al giorno. Non ha mai ecceduto negli alcoolici (1/2 litro di vino al giorno). Mai stupefacenti. Nel gennaio 1925 ebbe erisipela facciale, di cui guarì in circa 15 giorni. Nel maggio 1925 ebbe emottisi per cui fu ricoverato all'Ospedale di S. Spirito, dove l'emottisi cessò in un paio di giorni, nè si è più ripetuta. L'esame del torace anche radioscopico e l'esame dell'espettorato fu negativo. Nel novembre 1925 cominciò ad avere parestesie diffuse (sensazione di freddo) alla metà destra del corpo (dalla metà inferiore del tronco a tutta la gamba destra) e senso di irrigidimento. Contemporaneamente notò che quando emetteva le feci non ne avvertiva il passaggio. Fece nuovamente una cura mercuriale (12 iniezioni di calomelano), dopo la quale si sentì meglio, ma non guarito, tanto che fino al settembre del 1926 continuò ad avvertire le parestesie alla metà destra del corpo (tronco ed arto inferiore) e qualche volta anche cefalea. Oltre a ciò nessun altro disturbo all'infuori di una facile irritabilità.

Il 12 settembre 1926 fu colto all'improvviso da malessere con abbassamento della voce e perdita della motilità di tutta la metà sinistra del corpo; aveva la bocca stirata verso sinistra e l'occhio sinistro socchiuso. Non perdette completamente la coscienza. Fu portato all'Ospedale di S. Giacomo ove rimase per 4 giorni. Poi fu trasferito all'Ospedale di S. Spirito. Durante i primi quattro giorni di malattia, avvertì dei formicolii alla gamba destra e alla mano sinistra; ebbe ritenzione di urina e di feci tanto che si dovè adoperare la siringa per evacuare le urine e il clistere per svuotare l'intestino. Notò anche durante questo primo periodo della malattia un annebbiamento della vista che gli rendeva difficile la lettura ed ebbe anche un singhiozzo insistente che durante la notte gl'impediva di dormire.

E. O. (16 settembre 1926). Colorito un po' pallido della cute. Stato di nutrizione buono. Scheletro normalmente sviluppato. Lingua leggermente patinosa. Faringe un po' arrossato. Nulla di notevole a carico dell'apparato linfatico-glandolare. Non si palpano glandole alle regioni epitrocleari, laterocervicali, sottomentoniera.

Polso ritmico, eguale, a pressione media; segna 72 battiti al minuto primo. Pressione sanguigna Mx. 130, Mn. 85 (Riva-Rocci).

Negativo l'esame dell'apparato respiratorio.

Il cuore non si dimostra ingrandito nei suoi diametri; i toni cardiaci sono puri; il 2° tono aortico è rinforzato. Nulla a carico dell'addome e dei visceri in esso contenuti. Genitali sani.

La reazione di Wassermann nel sangue dette esito positivo.

Sistema nervoso. — Sensorio integro. Il soggetto dà minuti ragguagli sui disturbi che lo affliggono e si presta volentieri all'esame, avendo una esatta conoscenza delle sue condizioni morbose. È perfettamente orientato nel tempo e nello spazio. Non presenta disturbi della memoria; non allucinazioni nè deliri. Non si rilevano difetti di critica. Linguaggio normale.

Decombe supino nel letto; il respiro è calmo e regolare. Il capo è leggermente inclinato verso destra; non è animato da movimenti involontari. La rima palpebrale sinistra è meno ampia della destra ed il globo oculare sinistro è più retratto del destro. La pupilla sinistra è meno ampia della destra. Assenza di strabismo, di diplopia e di paralisi dei movimenti associati dei globi oculari. A carico dei globi oculari si notano numerose scosse spontanee di nistagmo rotatorio, sincrono nei due occhi con ruotazione dei bulbi da sinistra verso destra. I movimenti dei globi oculari sono possibili in tutte le direzioni; nei movimenti estremi di lateralità sia verso sinistra che verso destra si nota qualche scossa di nistagmo orizzontale.

La plica naso-labiale di destra è spianata e l'angolo labiale destro abbassato. Durante i movimenti nulla di abnorme si osserva a carico dei mu-

scoli innervati dal facciale superiore destro; nell'atto di digrignare i denti, l'insufficienza motoria dei muscoli innervati dal facciale inferiore destro persiste evidente.

La lingua, *in situ* e protrusa, non appare deviata nè tremula, essa è mobile in tutte le direzioni.

Il palato molle si solleva egualmente dai due lati durante la fonazione. L'ugola non è deviata.

Si osserva il ripetersi abbastanza frequente di isolati colpi di singhiozzo.

Assenza di disturbi della deglutizione.

La voce ha un timbro leggermente nasale.

I muscoli masticatori si contraggono con eguale energia dai due lati; si compiono normalmente i movimenti di protrusione e di lateralità della mandibola.

I movimenti attivi e passivi del capo e del collo sono tutti possibili e completi. Non dolorabilità alla pressione dei muscoli della nuca.

Arti superiori. Arto superiore destro: masse muscolari flaccide. Non atteggiamenti abnormi; non disturbi della motilità attiva e passiva.

Arto superiore sinistro: non presenta atteggiamenti abnormi; masse muscolari flaccide; lieve ipotonia di tutto l'arto, in confronto con il destro. I movimenti attivi e passivi sono tutti possibili e completi, anche i movimenti fini delle dita; alle mani, protese in atto di giuramento si nota un tremore a scosse poco ampie, lente, non ritmiche, a carico dell'avambraccio e della mano sinistra.

Dinamometria a destra, 20; a sinistra, 13. Il paziente è mancino ed afferma di avere avuto sempre l'arto superiore sinistro più forte del destro.

Invitando il malato a toccarsi, con la punta dell'indice sinistro il naso, l'indice va costantemente, oltre la méta, ad urtare sulla guancia destra; questo fatto si osserva più netto quando il malato esegue il movimento ad occhi chiusi. Non adiadococinesia.

Tronco. — Il paziente si sente tirato con tutto il tronco verso sinistra, sia nella posizione orizzontale, sia nella posizione seduta sul letto. Egli incontra una certa difficoltà nel passare dal decubito supino alla posizione seduta sul letto.

Per opporsi alla trazione involontaria del corpo verso sinistra egli, nel decubito orizzontale, si inclina volontariamente verso destra, e qualche volta è costretto ad aggrapparsi con la mano destra al bordo destro del letto per non cadere verso sinistra; ciò specialmente quando egli tenta di passare dalla posizione orizzontale a quella seduta, ma egli afferma chiaramente di essere costretto ad afferrarsi al bordo del letto, anche quando è in posizione orizzontale, perchè sente ruotarsi verso sinistra.

Arti inferiori. — Le masse muscolari degli arti inferiori sono bene sviluppate dai due lati, un po' flaccide.

Nulla di anormale per ciò che riguarda la motilità attiva e passiva dell'arto inferiore destro.

L'arto inferiore sinistro non presenta atteggiamenti abnormi. All'esame dei movimenti passivi si rileva una discreta ipotonia paragonata con l'arto inferiore destro. Il soggetto riesce a sollevare l'arto disteso, dal piano del letto; l'arto però ricade subito pesantemente. La forza muscolare dell'arto inferiore sinistro appare chiaramente diminuita, rispetto a quella sviluppata dall'arto inferiore destro. Invitato a toccarsi col tallone sinistro la rotula destra si nota una evidente incertezza nel movimento e la mèta viene spesso oltrepassata o raggiunta, dopo avere toccato col tallone la parte inferiore della coscia destra. Il disturbo aumenta di poco ad occhi chiusi.

Stazione eretta ed andatura. — Il soggetto non è in grado di reggersi in piedi da solo, neppure a gambe divaricate; solo se sorretto energicamente riesce a mantenersi in piedi, ma oscilla e tende rapidamente a cadere verso destra. Sempre se sorretto, riesce a compiere qualche passo, in modo barcollante, a gambe divaricate, con il tronco eretto ed iperesteso. Il soggetto dice di veder girare gli oggetti verso sinistra.

All'esame della sensibilità si nota:

Ipoestesia tattile della metà sinistra della faccia in tutta l'area cutanea innervata dalle 3 branche del trigemino; anestesia dolorifica nella stessa area cutanea; anestesia termica (per il caldo e per il freddo) nell'area cutanea innervata dalla 1ª branca del trigemino e nei 2/3 sup. della 2ª e 3ª branca.

Alla mucosa della guancia sinistra ipoestesia tattile e diminuzione della sensibilità termica; la puntura dello spillo è avvertita come tatto.

Sulla lingua le sensazioni tattili sono percepite in modo presso a poco eguale nelle due metà, destra e sinistra; ipoalgesia e diminuzione del senso termico nella metà sinistra. Non si dimostrano differenze apprezzabili nelle varie forme di sensibilità sulle due metà del palato.

Sulla cute della metà destra della faccia le varie forme della sensibilità risultano all'esame normali. Lo stesso dicasi per la mucosa della guancia destra. Sul collo, al tronco ed agli arti superiori ed inferiori la sensibilità tattile è dovunque normale, sia a destra che a sinistra. La sensibilità dolorifica è scomparsa nella metà destra del collo, nell'arto superiore destro, nella metà destra del tronco e nell'arto inferiore destro. Nelle corrispondenti aree cutanee di sinistra (escluso la faccia) la sensibilità dolorifica è normale. Nella metà destra del collo e del tronco e nell'arto superiore destro il caldo è percepito meno nettamente che a sinistra e il freddo è percepito come caldo. In tutto l'arto inferiore destro il caldo e il freddo non sono percepiti affatto.

Nella cute della metà sinistra del corpo (esclusa la faccia) la sensibilità termica è normale.

Il senso di pressione è normale ed eguale ai due lati della faccia, agli arti superiori, al tronco ed alle cosce dei due lati; egualmente alla gamba ed al piede sinistro; è meno netto alla gamba e al piede destro.

La sensibilità vibratoria è normale ed eguale a sinistra e a destra, alla faccia e agli arti superiori. Negli arti inferiori il senso pallestesico è più netto a sinistra che a destra. Senso di posizione conservato sia a sinistra che a destra. Senso stereognostico normale d'ambo i lati.

Riflessi cutanei e mucosi: riflesso corneale a sinistra assente, a destra presente; riflesso faringeo assente a sinistra, presente a destra.

Riflesso addominale superiore presente d'ambo i lati, più vivace a destra. Il medio e l'inferiore non si provocano nè a d. nè a s.

Riflessi cremasterici presenti d'ambo i lati.

Riflesso plantare: a sinistra si ha flessione plantare, a destra non si provoca affatto.

Riflessi tendinei e periostei degli arti superiori presenti e un poco più vivi a destra.

Riflessi, patellare ed achilleo, molto vivaci a destra, diminuiti a sinistra.

Assenza dei fenomeni di Babinski, di Oppenheim, di Schaefer, di Gordon.

Visus: 2/3 all'occhio sinistro; 1/6 all'occhio destro.

Fondo dell'occhio normale. Campo visivo normale.

Esame otoscopico (Dott. Giannelli).

Orecchio destro: membrana modicamente ispessita e un poco retratta. Cicatrice tondeggiante, atrofica, non aderente, nel quadrante antero-inferiore.

Orecchio sinistro: membrana di aspetto atrofico, infossata, con riflesso luminoso deformato, frammentato. Manico del martello retratto; iperemia dei vasi di esso. Attraverso la membrana atrofica s'intravede la branca discendente dell'incudine. Piccole zone d'ispessimento della membrana nei quadranti posteriori presso l'anello timpanico. Durante l'atto respiratorio si apprezza il ritmico movimento d'infossamento e di estroflessione della membrana sincrono alla fase in- ed espiratoria.

Esame funzionale.

Weber lateralizzato a sinistra.

Rinne positivo d'ambo i lati.

Orologio: D. metri 2.20; S. metri 1.50.

Voce afona: D. fonemi acuti m. 2; fonemi gravi m. 0.75. S. fonemi acuti m. 1.20; fonemi gravi m. 0.50.

Prove di orientazione dinamica:

a) cammino ad occhi aperti: nessuna deviazione;

b) cammino ad occhi chiusi: in un percorso di 5 m. devia verso destra di circa 30 cm., in modo costante.

Prova delle reazioni subbiettive (Mach):

a) Rotazione a destra: rotazione: + ; controrotazione: +.

b) Rotazione a sinistra: rotazione + ; controrotazione +.

Prove nistagmiche:

a) Nistagmo spontaneo: rare scosse di nistagmo rotatorio a sinistra nello sguardo laterale estremo a sinistra. Tachinistagmo orizzontale a destra, nello sguardo laterale estremo verso destra.

b) Nistagmo provocato: 1) Nistagmo per rotazione:

a) Rotazione a destra: tachinistagmo postrotatorio orizzontale a sinistra. Durata 35 secondi.

b) Rotazione a sinistra: tachinistagmo postrotatorio orizzontale a destra. Durata 50 secondi.

Prova della indicazione (Barany): in ambo i lati si ha deviazione dell'indice in senso opposto alla direzione del nistagmo.

Nistagmo calorico (acqua a 27°):

Orecchio destro: (precedentemente all'irrigazione si osservano piccoli gruppi di scosse nistagmiche a destra, nello sguardo verso destra). Con l'irrigazione di 120 cmc. di acqua il nistagmo si accentua e diviene più frequente.

Orecchio sinistro: nessuna reazione dopo una irrigazione con circa un litro di acqua.

Vertigine voltaica: Polo + a D.: inclinazione a D. a 6 milliampères; (Polo + a S.: inclinazione a S. a 5 milliampères.

Esame laringoscopico negativo.

Gusto: le prove, ripetutamente eseguite, non hanno dato risultati concordi per i diversi sapori: sembra che nella metà sinistra della lingua (2/3 anteriori) sia attutita la percezione dei diversi sapori. Normale invece è il senso del gusto nel 1/3 posteriore della metà sinistra della lingua, ed in tutta la metà destra di essa.

Olfatto: ripetuti esami non hanno dato risultati attendibili.

Il soggetto fu sottoposto, subito dopo il suo ingresso nell'Ospedale, ad una intensa cura antiluetica (calomelano. dapprima, successivamente neosalvarsan, e a distanza di tempo una serie di iniezioni di bismarsol).

I disturbi che egli presentava all'inizio andarono in seguito in parte gradualmente mitigandosi, in parte sono rimasti pressochè immutati. L'esame elettrico dimostrò una normale eccitabilità faradica e galvanica del nervo facciale destro (superiore, medio e inferiore) e dei muscoli da esso innervati. Il singhiozzo che nei primi giorni era manifesto ed insistente, andò rapidamente diminuendo in frequenza, per scomparire dopo cinque o sei giorni completamente. La difficoltà notata all'inizio a carico della minzione dopo qualche tempo è completamente scomparsa; persiste una lieve stitichezza. L'erezione è normale.

Il soggetto non presentò mai elevazioni di temperatura. Per circa 3 mesi non fu in condizioni di alzarsi di letto e di reggersi in piedi, neppure se sostenuto. Durante i primi mesi di degenza avvertiva una tendenza a cadere verso destra, anche durante la posizione orizzontale nel letto, tendenza che diveniva più manifesta nella posizione seduta, ed ancor più marcata nella posizione eretta. Successivamente, questo disturbo scomparve durante il decubito orizzontale nel letto, divenne appena percettibile nella posizione seduta e persisteva nella posizione eretta. Difatti, si poteva osservare che, appena sceso dal letto, il paziente si reggeva appena in piedi, a gambe divaricate, e tendeva a cadere all'indietro, all'innanzi, ma specie verso destra. Nell'andatura, che si rese poi possibile sostenendo il malato d'ambo i lati, era evidentissima la tendenza a cadere verso destra; durante l'andatura l'arto inferiore sinistro (gamba e piede) veniva lanciato all'innanzi e poggiato quindi

con una violenza maggiore del destro sul pavimento. Il soggetto non si sentiva in grado di eseguire correttamente i movimenti necessari per camminare con l'arto inferiore sinistro, perchè l'arto non obbediva, secondo la sua espressione, ai suoi comandi. Durante il cammino si sentiva sempre attratto con tutto il peso del corpo verso sinistra e, per non perdere l'equilibrio, egli si inclinava verso destra, tendendo a cadere da questo lato.

Nei diari successivi (dicembre 1926) è notata la persistenza della inclinazione del capo verso destra, della maggiore ampiezza della prima palpebrale destra, dell'anisocoria: sinistra < destra, della paresi dei muscoli innervati dal facciale inferiore di destra; il nistagmo rotatorio a quest'epoca era pressochè scomparso; persisteva il nistagmo orizzontale verso destra. Permaneva la diminuzione della forza all'arto superiore sinistro; dinamometria: a D. 28; a S. 20; lieve oscillazione dell'arto sinistro proteso; lieve ipermetria a sinistra; non adiadococinesi.

Durante i primi mesi dell'anno 1927 andarono diminuendo i disturbi della stazione eretta e dell'andatura; il paziente avvertiva l'arto inferiore sinistro sempre più debole del destro; riesciva tuttavia a camminare sebbene rigido e a gambe divaricate. Il tronco restava indietro nel cammino in modo appena apprezzabile; il soggetto poggiava ad ogni passo il peso del corpo sull'arto inferiore destro ed era costretto ad irrigidire pure ad ogni passo l'arto di sinistra, perchè altrimenti sentiva flettersi l'arto stesso, al ginocchio.

I riflessi superficiali e profondi non presentavano modalità diverse da quelle notate all'ingresso.

I disturbi della sensibilità permanevano invariati, sia per ciò che riguarda la sede, sia per l'estensione e l'intensità. C'è solo da aggiungere che il paziente avvertiva la narice sinistra come se fosse chiusa e la secrezione diminuita da questo lato; inoltre che egli ebbe per qualche mese una sensazione di freddo alla metà sinistra del viso, che teneva abitualmente coperto con tessuti di lana o con il cuscino, per riscaldarla. Quest'ultimo disturbo, dopo qualche mese di persistenza scomparve completamente.

La secrezione sudorale era da principio molto più abbondante alla metà destra che alla sinistra della faccia, successivamente diminuì alla metà destra rimanendo sempre un po' meno abbondante alla metà sinistra del viso.

Luglio 1927. — Il soggetto è molto migliorato nelle condizioni generali. Mangia con appetito e si dimostra spesso di buon umore, a differenza del passato, quando manifestava spesso disturbi ipocondriaci.

Persiste la paresi del facciale inferiore destro, con assenza di reazione degenerativa; la rima palpebrale destra è più ampia della sinistra; il globo oculare sinistro un po' retratto. Non strabismo. Rare scosse di nistagmo spontaneo. Movimenti dei globi oculari completi in tutte le direzioni. Nei movimenti estremi di lateralità del bulbo oculari verso sinistra si ha qualche scossa di nistagmo orizzontale; più frequenti e più accentuate sono le scosse di nistagmo provocate dai movimenti estremi di lateralità verso destra.

Instillando nelle due congiuntive una soluzione di cocaina all'1% nella dose di 10 gocce (5 gocce alla volta a distanza di circa 5 minuti), dopo 15 minuti dalla prima instillazione si osserva che mentre la pupilla destra è enormemente dilatata, la sinistra è appena un poco più grande di quello che era all'inizio della ricerca ed ha assunto una forma leggermente ovalare, a grande asse verticale, col polo inferiore più ampio. Di fronte a una sorgente luminosa, perdurando l'azione della cocaina, la pupilla sinistra si restringe notevolmente, molto meno si contrae la pupilla di destra.

Il capo è abitualmente inclinato verso destra; la mobilità dei muscoli del collo è normale. Non ipotrofie muscolari. Lieve diminuzione di resistenza degli arti superiore ed inferiore di sinistra, all'esame dei movimenti passivi.

Dinamometria (media di quattro misurazioni) a destra = 30; a sinistra = 32 (il soggetto è mancino). Il soggetto si lamenta di una debolezza muscolare di tutto l'arto inferiore sinistro. I movimenti attivi degli arti superiori sono tutti possibili e completi. Il tremore all'arto superiore sinistro è scomparso.

Assenza di adiadococinesia e di ipermetria nell'arto superiore sinistro e nel destro. Il segno del tallone è negativo nell'arto inferiore sinistro e destro.

La stazione eretta è possibile, sebbene a gambe un po' divaricate, ma anche senza alcun sostegno.

L'andatura, senza nessun appoggio, è possibile; le gambe sono un po' divaricate, il piede sinistro un poco ruotato all'esterno; l'arto sinistro appare maldestro nel compiere i movimenti di deambulazione, cosicchè è evidente il fatto che il calcagno sinistro batte sul suolo con maggiore energia del destro, e la gamba e il piede dello stesso lato vengono lanciati all'innanzi. Il soggetto avverte sempre una trazione di tutto il corpo verso sinistra.

L'andatura ad occhi chiusi è più incerta, le gambe si divaricano anche di più, i passi sono più corti ed irregolari. Non festona. Qualche volta tende a deviare verso destra, ma per lo più non devia affatto.

In posizione di Romberg si ha appena, e non sempre, qualche oscillazione ad occhi aperti, la quale oscillazione qualche volta aumenta notevolmente ad occhi chiusi fino a perdere l'equilibrio e tendere a cadere, specie verso l'innanzi, qualche volta aumenta appena. Si regge in posizione di Romberg, anche ad occhi chiusi, poggiando solo sul piede destro; non si regge affatto sul piede sinistro, nè ad occhi aperti, nè ad occhi chiusi.

A carico della sensibilità cutanea si nota la persistenza dei disturbi già descritti all'inizio della malattia, con la stessa distribuzione alla metà sinistra della faccia e alla metà destra del tronco e agli arti di destra (emianestesia alterna con dissociazione di tipo siringomielico). Riguardo alla faccia occorre rilevare un restringimento della zona di ipoestesia tattile che non oltrepassa ora verso l'alto i limiti della fronte, mentre antecedentemente si estendeva fin verso il vertice. Il senso di pizzicamento è più netto alla metà destra della faccia che alla metà sinistra; nel resto della superficie cutanea è più netto nella metà sinistra.

La sensibilità tattile della faccia interna della guancia sinistra è meno netta che a destra; idem della mucosa del palato duro. La sensibilità tattile sulla mucosa del palato molle non dimostra differenze fra destra e sinistra.

Diminuzione della sensibilità dolorifica e termica alla mucosa della guancia sinistra.

Alla lingua la sensibilità tattile è pressochè eguale a D. ed a S.; ipoalgesia e diminuzione del senso termico a sinistra.

Riflessi: corneale assente a sinistra, presente a destra; faringeo assente a sinistra, presente a destra.

Riflessi addominali: superiore presente a D. e a S. Gli addominali medio ed inferiore non si provocano nè a D. nè a S.

Riflessi cremasterici: presenti a D. e a S.

Plantare: assente a destra, presente a sinistra.

Riflessi tendinei superiori presenti ed eguali a D. e a S.

Riflessi periostei superiori presenti ed eguali a D. e a S.

Riflessi patellari: presenti d'ambo i lati; un po' più debole a S.

Riflessi achillei: presenti d'ambo i lati; appena più debole a S.

Per riassumere, dunque, si tratta, in questo caso, di un luetico che nel novembre 1925 cominciò ad avere parestesie alla metà destra del tronco e all'arto inferiore destro, che non migliorarono con una cura intensa di calomelano. Nel settembre 1926 egli ebbe un malessere, in seguito al quale comparve una grave limitazione nei movimenti degli arti della metà sinistra del corpo con ritenzione di feci e di urina.

All'esame del sistema nervoso si constatò: inclinazione del capo verso destra; nistagmo rotatorio ed orizzontale; anisocoria; pupilla sinistra minore della destra; diminuzione di ampiezza della rima palpebrale sinistra e lieve enoftalmo sinistro; disturbi vasomotori e sudorali alla faccia; paresi del faciale inferiore destro. senza reazione degenerativa; paresi degli arti di sinistra; andatura dapprima impossibile, poi, dopo qualche mese, possibile a gambe divaricate, barcollante, con tendenza a cadere a destra e deviamento

del cammino a destra. Senso di vertigine. Sensazione di essere tirato con tutto il corpo verso sinistra, nel decubito nel letto e nella stazione eretta. Ipotonia, ipermetria ed asinergia a carico degli arti di sinistra, più accentuate nell'arto inferiore che nel superiore. Ipoestesia tattile della metà sinistra della faccia, nell'area innervata dalle tre branche del trigemino. Anestesia dolorifica nella stessa zona cutanea. Anestesia termica nell'area cutanea innervata dalla prima branca del trigemino e nei 2/3 superiori della 2ª e 3ª branca. Ipoestesia tattile e termica ed analgesia della mucosa della guancia sinistra. Ipoalgesia e diminuzione del senso termico nella metà sinistra della lingua.

Nella cute della metà destra del collo, del tronco e degli arti di destra: sensibilità tattile normalmente conservata. Anestesia dolorifica ed anestesia termica (più precisamente: ipoestesia termica al collo, all'arto superiore destro e al tronco; anestesia termica all'arto inferiore destro), sulla cute della metà destra del corpo (esclusa la faccia, ove tutte le forme di sensibilità sono normali). Sensibilità muscolo-articolare normale, dovunque. Senso di pressione normale su tutto il corpo, tranne alla gamba e al piede destro, dove è meno netto.

Riflesso corneale e faringeo assente a sinistra. Riflesso plantare assente a destra. Riflessi tendinei un po' più deboli a sinistra. Pupille bene reagenti alla luce, all'accomodazione e alla convergenza. Linguaggio e psiche normali.

Le prove eseguite per l'esplorazione del labirinto non hanno dato risultati tali da ammettere una lesione di esso; ciò anche per il fatto delle alterazioni notate a carico dell'orecchio esterno, specie in quello di sinistra.

⁂

Questi segni, tranne un miglioramento nell'andatura e la quasi completa scomparsa del nistagmo, si osservano ancora dopo circa un anno dalla loro insorgenza, malgrado una intensa cura antiluetica. Tutto fa supporre che essi oramai siano divenuti stabili.

Un complesso di sintomi come è quello presentato dal nostro ammalato è spiegabile agevolmente con una lesione della metà sinistra laterale del bulbo nella porzione prossimale di esso, dove decorrono nella formazione reticolata grigia retroolivare le vie che sono deputate alla conduzione della sensibilità termica e dolorifica della metà opposta del corpo; un'alterazione localizzata in questo punto determina un disturbo della sensibilità del tipo siringomielico. Se si riflette poi che la stessa lesione può contemporaneamente interessare, per la loro vicinanza, il nucleo sensitivo del trigemino e la sostanza gelatinosa di Rolando, si comprende come, insieme all'anestesia termo-dolorifica della metà opposta (destra) si sia potuto osservare nel nostro malato un grave disturbo della sensibilità della metà omolaterale (sinistra) della faccia; si comprende cioè come si sia potuta stabilire una emianestesia alterna, tenendo presente che la sede della lesione è in un punto dove hanno già subìto il loro incrociamento soltanto le vie sensitive che sono destinate al collo, al tronco e agli arti, mentre le vie che conducono la sensibilità della faccia sono colpite al loro punto di origine, cioè prima d'incrociarsi.

Nè ci sorprende la constatazione di una anestesia a tipo siringomielico a carico della faccia, in quanto è noto che le lesioni dei nuclei bulbari e pontino del trigemino danno luogo, appunto, ad un disturbo simile (disso-

ciato) della sensibilità (Déjerine), a differenza di ciò che accade per lesioni del ganglio di Gasser, delle branche periferiche e della radice discendente, che provocano invece un'anestesia totale. È inutile che io insista sulla frequenza dell'emianestesia alterna, nelle lesioni della calotta bulbo-protuberanziale e sulla dissociazione del tipo siringomielico; solo desidero notare che nel mio caso, come in quello di Duhot (1913), citato da Déjerine, si aveva una perversione del senso per il freddo, in quanto che sulla cute del collo, del tronco e dell'arto superiore destro lo stimolo freddo era percepito come caldo.

Un tale disturbo della sensibilità, cioè una *sensibilità paradossa del caldo*, era stata già potuta dimostrare sperimentalmente nell'uomo, in modo convincente, dopo essere stata lungamente discussa e messa in dubbio, in seguito ad alcune ricerche, eseguite da Baglioni e da me, nel 1909-1910, sull'azione della stovaina, introdotta a scopo operativo nel cavo rachideo.

Ma oltre ai disturbi di sensibilità, il soggetto da me osservato presentava altri segni di alterazione del sistema nervoso che meritano qualche chiarimento. Ho già descritto il difetto di funzionalità a carico del facciale destro; i muscoli innervati dal facciale superiore non mostravano alcun segno di *deficit;* mentre, quelli innervati dal facciale inferiore, presentavano le note di una evidente paresi, senza reazione degenerativa. Senza riferire tutte le controversie relative alla unicità o duplicità del nucleo pontino del facciale e tutte le incertezze che ancora regnano sulla sede del nucleo del facciale superiore (Mendel e a.), non da tutti ammesso, penso che la sede della lesione del facciale, nel mio caso, non vada cercata a livello del nucleo pontino di questo nervo, ma al disopra di esso, nella via centrale sopranucleare e che la lesione sia stata probabilmente determinata o da un piccolo focolaio malacico posto subito al disopra del nucleo stesso nella metà destra della protuberanza o, ciò che è anche più probabile, nella metà sinistra del ponte. Ad ammettere una lesione sopranucleare del facciale si è tratti dalla considerazione che è leso soltanto il territorio dei muscoli innervati dal facciale inferiore (tipo centrale della paralisi facciale) ed è mancato costantemente qualsiasi segno di reazione elettrica degenerativa.

Un altro gruppo di sintomi richiamava la nostra attenzione ed erano precisamente: la diminuzione di ampiezza della rima palpebrale e della pupilla sinistra, insieme ad una lieve retrazione del bulbo oculare e a disturbi vasomotori e secretori della faccia. Questo complesso di segni va sotto il nome di sindrome oculare di Claude Bernard-Horner, la quale, come è noto, è frequente ad osservarsi per una paralisi della porzione cervicale del gran simpatico, o per una lesione del midollo dorsale superiore, interessante il centro cilio-spinale o una lesione ponto-bulbare localizzata a livello o in vicinanza del nucleo motore dorsale del vago o del nucleo spinale discendente del trigemino (Déjerine). Schmidt-Rimpler constatò questa sindrome in un caso nel quale essa potè essere logicamente attribuita ad un focolaio di rammollimento nel talamo ottico; R. Cestan e L. Chenais la descrissero nella sindrome peduncolare di Weber, nella sindrome protuberanziale superiore di

Raymond e Cestan e in quella protuberanziale inferiore di Gubler. Anche Savy e Charlet osservarono una sindrome oculo-simpatica sinistra (miosi, retrazione del bulbo oculare, restringimento della rima palpebrale) in un caso di lesioni lacunari della metà sinistra della protuberanza. Nelle lesioni bulbari questa sindrome fu osservata da Hoffmann, Babinski e Nageotte etc. Nel casi di lesioni ponto-bulbari la sindrome ha sede dallo stesso lato della lesione e si accompagna spesso con emiplegia od emianestesia alterna. Per spiegare questa sindrome oculo-pupillare che è sempre omolaterale, bisogna ammettere l'esistenza di una via simpatica che passi per la parte posteriore della formazione reticolata grigia (Déjerine). Nessuna meraviglia, quindi, che essa fosse presente anche nel nostro malato. Per accertare che si trattava di una lesione paralitica del simpatico eseguii, come ho già detto, la prova proposta da Negro instillando una soluzione di cocaina nel sacco congiuntivale dei due globi oculari e potei constatare che, mentre la pupilla destra, per l'azione della cocaina si dilatava molto notevolmente, la pupilla sinistra subìva una modificazione di ampiezza appena apprezzabile.

Disturbi vasomotori con abbassamento della temperatura e sensazione di freddo e disturbi della secrezione sudorale, nelle lesioni pontine e bulbari, sono stati già in qualche caso descritti (Babinski, Souques, Cl. Vincent, etc.) e Déjerine richiama l'attenzione sul fatto che essi si accompagnano spesso alla sindrome di Bernard-Horner e sono eterolaterali, cioè si manifestano dal lato del corpo opposto a quello della lesione. Nel mio caso i disturbi vasomotori e sudorali erano localizzati al capo e la sensazione di freddo era più manifesta dal lato della lesione (sinistra), mentre la secrezione sudorale, invece, era più accentuata a destra; da ultimo questi disturbi erano quasi del tutto scomparsi. Si trattava probabilmente di alterazioni di funzione dovute a disturbi di circolo transitori, piuttosto che ad una vera e propria distruzione del tessuto nervoso.

Il nostro soggetto oltre ai fenomeni patologici suaccennati ha presentato fin dall'inizio gravi disturbi localizzati alla metà sinistra del corpo. Egli ed i parenti ci hanno riferito che, subito dopo il malessere che lo colpì, si potè notare una perdita della motilità di tutta la metà sinistra del corpo. Durante i primi quattro giorni di malattia egli non fu sotto la nostra osservazione; all'ingresso nel reparto si constatò una diminuzione della forza muscolare nei due arti di sinistra con la conservazione di tutti i movimenti degli arti stessi; nell'arto superiore sinistro era evidente anche un tremore statico; sia nell'arto superiore che nell'arto inferiore di sinistra era poi manifesto un disturbo della coordinazione dei movimenti, che, rese dapprima impossibile la stazione eretta e l'andatura e la difficoltà profondamente in seguito. Esisteva oltre a ciò un fastidioso senso di vertigine e di trazione del corpo verso sinistra.

Questi disturbi, come ho già detto, andarono gradualmente migliorando. Così che in seguito, malgrado la persistenza della trazione del corpo verso sinistra (lateropulsione) divenne possibile la stazione eretta e l'anda-

tura, coi caratteri già descritti, i quali ricordano molto da vicino quelli che sogliono presentarsi nelle lesioni unilaterali del cervelletto.

A carico della motilità della metà sinistra del corpo sono stati dunque notati dei fenomeni transitori e dei fenomeni permanenti: transitori furono l'emitremore e la perdita temporanea della motilità degli arti di sinistra; permanenti la lateropulsione e l'andatura caratteristica (emiasinergia).

La perdita della motilità degli arti di sinistra manifestatasi subito dopo l'*ictus* e la diminuzione della forza muscolare negli arti stessi, constatata in seguito, può essere messa in rapporto con una lesione delle vie piramidali?

Per ciò fare occorrerebbe ammettere un focolaio malacico nella regione ventrale della metà destra della protuberanza o del bulbo. Ciò non è del tutto inverosimile, se si tien conto della frequenza con cui si sono osservati focolai molteplici nell'istmo dell'encefalo, in casi analoghi a quello in discussione. Ad ogni modo però ritengo necessario richiamare l'attenzione sul fatto che segni di lesioni piramidali vere e proprie nel nostro caso non furono mai notati: non l'andatura dell'emiplegico, non il segno di Babinski, non modificazioni importanti dei riflessi tendinei; d'altra parte solo l'anamnesi parla di una perdita della motilità degli arti di sinistra, poichè noi trovammo, già al primo esame (dopo quattro giorni dal malore), tutti i movimenti attivi possibili, sebbene con evidente diminuzione della forza muscolare.

Col nome di paresi, Stewart ed Holmes segnalano nel corso dei neoplasmi del cervelletto l'esistenza, dal lato della lesione, di una emiplegia senza modificazione dei riflessi e non corrispondente anatomicamente ad alcuna lesione piramidale. L'astenia e l'ipotonia, dimostrata sperimentalmente da Luciani, si osserva raramente in Clinica. È certo però che in alcuni casi, come in quelli di Stewart e Holmes, in quelli di Treulle e Antheaume, di Pineles, Kortewq, Rotgans e Winkler furono osservati manifesti segni di astenia.

In alcuni casi non si tratta di una vera emiparesi, ma più precisamente, secondo Babinski, di disturbi di movimento catalogabili nel gruppo delle asinergie.

Per i caratteri dei disturbi del movimento presentati dal mio malato e per l'assenza di segni riferibili ad una lesione del fascio piramidale, ritengo che essi vadano attribuiti da una insufficienza della funzionalità cerebellare.

Localizzando, dunque, la lesione più grave nella parte prossimale e laterale sinistra del bulbo, nel territorio dipendente dall'arteria cerebellare inferiore-posteriore [o come vogliono Ch. Foix, P. Hillemand, ecc., dall'arteria della fossetta laterale del bulbo], che comprende la regione retroolivare del bulbo, la parte laterale della formazione reticolata, la parte esterna del nastro di Reil e il corpo restiforme noi possiamo spiegarci abbastanza agevolmente, anche per la prossimità del nucleo sensitivo del trigemino, l'emianestesia alterna con dissociazione siringomielica ed i disturbi cerebellari omolaterali (l'emiatassia, l'emiasinergia, la lateropulsione a sinistra, la vertigine, il nistagmo, l'inclinazione del capo verso destra, l'emitremore, ecc.), se pensiamo alla facilità con cui possono essere colpiti dal disturbo circolatorio

(molto probabilmente una malacia da endoarterite luetica) il corpo restiforme, le vie olivocerebellari e forse anche parzialmente il nucleo di Deiters con le vie vestibulo-spinali che hanno una così grande importanza nella funzione regolatrice sulla muscolatura somatica e sul mantenimento dell'equilibrio. È probabile anche l'esistenza di un piccolo focolaio malacico della stessa natura nella metà sinistra della protuberanza che colpisca le vie sopranucleari del facciale di destra.

Anche una lesione localizzata nel 1/3 medio della protuberanza di sinistra, nella regione laterale della calotta, spiegherebbe sia i disturbi sensitivi, quali si sono osservati nel nostro malato, sotto forma di un'emianestesia alterna e dissociata, sia la miosi e la retrazione del bulbo oculare, sia la paresi del facciale inferiore del lato opposto (destro) per un'interruzione delle vie sopranucleari di esso, prima del loro incrociamento nel rafe, sia anche i disturbi cerebellari per lesione del peduncolo cerebellare superiore. Questi ultimi però si manifestano piuttosto con movimenti della serie coreoatetosica, mentre le lesioni del peduncolo cerebellare inferiore danno luogo ad elementi sistematici della serie cerebellare. Mancano, poi, nel nostro caso, segni di paralisi cefalo-oculogira e del nucleo masticatore, che sogliono abitualmente osservarsi per una lesione della regione media, postero-laterale della protuberanza.

D'altra parte alcuni sintomi presentatisi subito dopo la comparsa del malore, come il singhiozzo e la voce a timbro nasale, e rapidamente scomparsi; l'assenza del riflesso faringeo a sinistra, notata costantemente; il fatto che i disturbi oculo-pupillari (sindrome di Bernard-Horner) sono più frequenti nelle lesioni del bulbo che in quelle della protuberanza; i caratteri dei disturbi motori degli arti di sinistra, che si avvicinano più a quelli provocati da alterazioni del peduncolo cerebellare inferiore che a quelli del braccio congiuntivo, rendono piuttosto verosimile una sede della lesione nella regione del bulbo. Entrando in quest'ordine di idee occorre ammettere l'esistenza di un'altra lesione che colpisca probabilmente nella metà sinistra della protuberanza, le vie sopranucleari del facciale di destra.

Ad ammettere l'esistenza di più di un focolaio si è condotti anche dalla considerazione che già circa un anno prima della comparsa dei disturbi che abbiamo finora discusso, il soggetto aveva avvertito delle parestesie alla metà destra del tronco e dell'arto inferiore destro, che non scomparvero dopo una cura di calomelano subito eseguita.

D'altra parte le constatazioni anatomo patologiche fatte, in casi analoghi giunti all'autopsia, avendo frequentemente dimostrato come nei casi del Babinski e Nageotte, di Thomas, di François et Jacques, ecc., dei focolai molteplici bulbo-protuberanziali che rendevano ragione della complessità delle sindromi osservate, ci confortano in questa ipotesi.

IV.

Clinica per le malattie nervose e mentali della R. Università di Siena
Direttore: Prof. S. D'Antona

Paralisi spinale spastica familiare con "status dysmyelinicus„

per il dott. Francesco Tonietti.

L'intensificarsi degli studii intorno ai disturbi motori per lesione dei nuclei della base ha richiamato l'attenzione degli osservatori sul manifestarsi di sintomi della serie extrapiramidale nella *Paralisi spinale spastica familiare.*

Sono recenti le osservazioni di Marinesco, Draganesco e Stovacesco di crisi di ipertonia parossistica in due malati di paralisi spinale spastica familiare e quella di Guillain, Alajouanine e Péron (1927) di un caso in cui era evidente un atteggiamento atetosico permanente di una mano ed una emicontrattura del faciale associata a movimenti fascicolari e fibrillari della muscolatura del faciale inferiore.

Ma anche nella letteratura meno recente si trovano descritti in questa affezione dei sintomi, che ora, alla luce delle nuove acquisizioni, si debbono attribuire ad alterazioni del sistema extrapiramidale. Così in alcuni casi si trova descritto un torcicollo spasmodico (Raymond, Souques), in altri dei movimenti coreiformi, che si associano alla tipica sintomatologia della forma fondamentale (Raymond).

Anche con maggiore frequenza è stato notato un disturbo del linguaggio consistente in una parola lenta, monotona, disartrica, a timbro nasale, che gli osservatori tenevano a distinguere dalla parola scandita della sclerosi a placche.

Si può anche notare l'inespressività della faccia (faccia a maschera) che da alcuni autori era stata messa in rilievo.

Inoltre uno dei sintomi fondamentali della paralisi spinale spastica, qual'è l'ipertonia muscolare, presenta dei peculiari caratteri, che non si possono interpretare semplicemente colla lesione della via piramidale.

Già fino dal 1903 Rothmann aveva messo in dubbio il carattere piramidale di questo sintomo, ed in realtà la sproporzione tra i fenomeni paretici ed i fenomeni spasmodici, che sono quelli che dominano il quadro, tanto che Strümpell affermò che il nome di *pseudo-paresi* sarebbe stato più appropriato, non è quanto generalmente si osserva nella ipertonia piramidale. Raymond nelle sue classiche lezioni cliniche, descrivendo con profondo spirito di osservazione la sintomatologia presentata da pazienti affetti da questa forma morbosa,

mise in rilievo come in essi l'ipertonia aumentasse coi movimenti volontari ripetuti e sotto l'influenza della fatica e del cammino; come il riposo facilitasse i movimenti volontari e come verso sera i fenomeni spasmodici si accentuassero notevolmente. Caratteri questi che, come ora è noto, fanno parte della sindrome extrapiramidale.

Per quanto tutti questi fatti giustificassero l'ipotesi di una compromissione dei nuclei della base nella paralisi spinale spastica, però di una tale ipotesi, per quanto mi consti, finora non era stata data una dimostrazione anatomica.

Ho creduto pertanto di un qualche interesse illustrare un caso di paralisi spinale spastica familiare tipo Strümpell, nel quale si riscontrano indubbie lesioni dei nuclei della base.

G. Sabbatino del fu Giulio, di anni 42, nato a Monteriggioni (Siena), contadino; fu ammesso nel Manicomio di Siena il 26 febbraio 1918.

Il padre del paziente è nato da genitori consanguinei ed anch'egli si è coniugato con una cugina di primo grado. È morto in età avanzata (77 anni) per apoplessia cerebrale. Dalla moglie, che è morta all'età di 45 anni, di parto, ha avuto 10 figli, dei quali 7 sono morti durante i primi anni di vita, uno è morto a 11 anni *con una sindrome analoga a quella del paziente,* e uno a 30 anni d'affezione polmonare acuta. Il paziente è nato da parto fisiologico, ed ha avuto uno sviluppo normale fino all'età di circa 5 anni. Dall'età di 5 anni ha cominciato a presentare disturbi dell'andatura, che però gli hanno permesso di attendere normalmente alle sue occupazioni di contadino fino all'età di circa 20 anni. Da quest'epoca il disturbo si è andato rapidamente aggravando, tantochè all'età di 25 anni il paziente non era più in grado di camminare, ed a 30 anni non era più nemmeno in condizione di mantenere la posizione seduta, cosicchè è stato costretto a passare l'ultimo decennio della sua vita continuamente in letto. Lo sviluppo del linguaggio pare sia restato difettoso, tantochè dopo aver frequentato per qualche tempo la scuola ne fu allontanato perchè non ne ritraeva alcun profitto.

Esame obiettivo. — Costituzione scheletrica normale. Nutrizione generale molto scaduta. Colorito della pelle e delle mucose visibili, pallido. All'esame dell'apparato respiratorio si riscontra infiltrazione specifica degli apici con tosse e scarso espettorato. Negativo l'esame degli altri visceri ed organi.

Il paziente giace supino sul letto cogli arti inferiori in atteggiamento di semiflessione e di adduzione forzata, tendendo il ginocchio destro ad accavallarsi sul sinistro. Piedi in posizione di equinismo estremo, che non permette al paziente la stazione eretta senza che egli venga validamente sostenuto. Anche sostenuto non riesce a muovere un passo: nei tentativi gli arti inferiori tendono ad incrociarsi.

I lineamenti della faccia sono rigidi e fissi, sì che questa ha un aspetto inespressivo. La motilità dei muscoli innervati dal faciale non presenta deficit. Normale la motilità degli occhi e della lingua. Non esistono disturbi della masticazione e della deglutizione. Parola lenta, nasale, lievemente disartrica.

Agli arti superiori non si riscontrano disturbi della motilità segmentaria. Agli arti inferiori: il movimento di sollevamento degli arti dal piano del letto è assai limitato specialmente a sinistra. Invece la flessione della gamba sulla coscia e della coscia sul bacino è quasi completa, ma si compie assai lentamente. È stentato e limitato il movimento di abduzione della coscia bilateralmente: anzi i due arti in posizione di riposo sono in adduzione forzata, così che il ginocchio destro tende ad accavallarsi sul sinistro. Lenti, un po' limitati, ma possibili in ogni senso, sono i movimenti segmentari del piede e delle dita tanto a destra che a sinistra.

Tanto agli arti superiori che a quelli inferiori esiste una ipotrofia muscolare, più accentuata agli arti inferiori, senza una particolare distribuzione.

Tono muscolare notevolmente aumentato ovunque negli arti inferiori, dove i movimenti passivi, pur essendo possibili, incontrano in tutti i segmenti una notevole resistenza, sia nei movimenti di flessione che in quelli di estensione. L'ipertonia appare egualmente grave sia nei segmenti distali che in quelli prossimali degli arti. Si apprezza anche un lieve aumento di tono agli arti superiori con tendenza a prevalere a sinistra.

Esiste il fenomeno del Babinski bilateralmente, ma più evidente a sinistra ove è unito ad un accenno di estensione a ventaglio delle dita. Non si provocano i riflessi addominali. Patellari vivaci da ambedue i lati con accenno al clono. Piuttosto vivace il riflesso achilleo a sinistra. Non si provoca clono del piede. A destra, a causa della contrattura, non si provoca il riflesso achilleo. Evidenti i riflessi bicipitale e tricipitale da ambedue i lati. Radio-flessore evidente ai due lati: non si provoca il radio-pronatore. Gli altri riflessi tutti normali.

Reazione elettrica nerveo-muscolare normale. L'esame della sensibilità generale e delle sensibilità specifiche, normali.

Il paziente non presentò disturbi della vescica nè del retto.

Psichicamente il paziente risulta un frenastenico originario, però capace di render conto di sè e della sua vita passata. Il difetto mentale interessa tutte le facoltà, specialmente l'affettività, la volontà, il giudizio e la critica.

Le condizioni neurologiche si mantennero invariate fino al giorno della morte, che avvenne il 26 luglio 1921 per l'aggravarsi dei fenomeni specifici polmonari.

Reperto anatomo-patologico.

Autopsia 24 ore dopo la morte. — L'esame macroscopico dell'asse cerebro-spinale non fa rilevare niente di particolare. Il cervello ha aspetto e conformazione normali, senza segni evidenti di atrofia. Il midollo appare invece un po' esile. Tagli condotti a varie altezze nel midollo mostrano che nella porzione dorso-lombare il volume del cordone antero-laterale è un po' ridotto rispetto a quello del cordone posteriore. L'esame degli altri visceri dette risultato negativo, tranne che per i polmoni nei quali si riscontrarono segni di avanzata tubercolosi. Dalla corteccia vennero prelevati pezzetti per la fissazione in alcool: il resto dell'asse cerebro-spinale venne indurito in bicromato potassico ed incluso in celloidina.

Esame microscopico. — Sono stati esaminati, in pezzi staccati a varie altezze, il midollo spinale, il bulbo, il ponte; il blocco corrispondente ai gangli della base colla capsula interna fu incluso in toto e tagliato in serie.

Sfortunatamente non abbiamo potuto esaminare il cervelletto, i cui emisferi, che erano stati staccati dal fusto cerebrale, mancavano nel materiale venuto in nostro possesso.

Midollo lombare inferiore. — In sezioni colorate col metodo Weigert-Vassale si nota bilateralmente, nel cordone laterale, una piccola chiazza, colorita meno intensamente che il resto del cordone, localizzata antero-lateralmente alla testa del corno posteriore. Ha la forma di un triangolo con la base alla periferia e l'apice diretto medialmente. All'esame microscopico si rileva che questa chiazza, la quale corrisponde alla zona occupata in questa regione dal fascio piramidale, è quasi esclusivamente costituita da fibre estremamente sottili, tra le quali si contano rarissime fibre medie e grosse. Le fibre, oltre che assottigliate, appaiono anche relativamente diminuite di numero, mentre risultano alquanto ispessiti i setti nevroglici interposti: anche nella zona marginale, che fa seguito immediatamente in avanti al fascio piramidale, si notano fibre sottili un po' più abbondanti che nel normale. Il resto del cordone antero-laterale, il cordone posteriore e la sostanza grigia appaiono normali. Le radici anteriori e posteriori, le meningi e i vasi non presentano alcuna alterazione.

Per non cadere in ripetizioni diremo fin da questo momento che meningi, vasi e radici risultano normali per tutta la lunghezza dell'asse cerebro-spinale: anche la sostanza grigia spinale, per quanto ho potuto rilevare nei preparati

alla Weigert e all'ematossilina eosina, non presenta alterazioni: solo nel midollo dorsale medio e inferiore, la colonna di Clarke appare di volume un po' ridotto, con cellule meno numerose di quelle che si riscontrano in soggetti normali.

Midollo lombare medio. — La chiazza di degenerazione appare un po' più estesa che nel taglio precedente e più a sinistra che a destra. Tutta la zona marginale del cordone antero-laterale, fino a livello del solco mediano anteriore, appare meno intensamente colorita del resto del cordone. All'esame microscopico si nota che l'area del fascio piramidale crociato è sempre occupata in massima parte da fibre sottili, le quali prevalgono lungo la zona marginale. Il cordone posteriore ha aspetto normale.

Midollo dorsale inferiore. — Tutto il cordone antero-laterale appare ridotto di volume e più pallido del cordone posteriore; solo la sostanza bianca, che contorna il corno anteriore, è costituita da fibre di aspetto e volume normali. In tutto il resto del cordone si nota la prevalenza di fibre sottili, prevalenza che è più marcata nell'area del fascio piramidale crociato, ma che interessa anche il fascio cerebellare sia diretto che crociato. Le fibre grosse del fascio piramidale sono proporzionalmente più numerose che nei tagli precedenti, però buona parte di queste presentano la guaina rigonfia e scolorita e cilindrasse varicoso.

Midollo dorsale medio. — È sempre bene evidente la differenza di volume e di colorito tra i cordoni posteriori e i cordoni antero laterali (fig. 1): però la zona di tessuto sano contornante il corno anteriore è un po' più estesa che nel taglio precedente. Anche nell'area del piramidale crociato il numero delle fibre di calibro normale è un po' aumentato: la degenerazione tuttavia è sempre marcata sia in corrispondenza del fascio piramidale che della zona marginale del cordone laterale ed è più accentuata a sinistra.

Midollo dorsale superiore. — Si ha un aspetto non sostanzialmente diverso da quello del taglio precedente: si nota solo che l'area di fibre normali, che circonda la testa del corno anteriore, è un po' più estesa che nel midollo dorsale medio.

Midollo cervicale inferiore. — L'area del fascio piramidale appare un po' più chiara che nel resto della sostanza bianca. Anche il fascio di Flechsig e un po' meno quello di Gowers appaiono meno intensamente coloriti. All'esame microscopico, nell'area del fascio piramidale crociato, si nota una certa abbondanza di fibre sottili: però a questo livello le fibre grosse prevalgono sulle altre.

Midollo cervicale superiore. — È ancora rilevabile una leggera sclerosi del cordone antero-laterale, che appare ridotta quasi esclusivamente all'area del fascio piramidale crociato, dove si rileva l'esistenza di fibre sottili in discreta quantità. Lieve degenerazione marginale nell'area dei cordoni di Flechsig e di Gowers. Nel cordone posteriore il fascio di Goll appare alquanto più chiaro. All'esame microscopico il fascio di Goll si presenta costituito da fibre di calibro normale bene colorate: appare lievemente aumentato il tessuto interstiziale, fatto che fa apparire, macroscopicamente, più pallido il colorito del fascio stesso.

Con il metodo di Donaggio all'ematossilina stannica per le degenerazioni primarie, si mettono in evidenza numerose fibre colorate positivamente per tutta la zona marginale del cordone antero-laterale, specialmente abbondanti nel midollo lombare e dorsale inferiore, ma rintracciabili pure nei tratti soprastanti fino al colletto del bulbo. Anche nell'area del fascio piramidale crociato si riscontrano con questo metodo fibre degenerate, se bene meno abbondanti: nella parte alta del rigonfiamento cervicale non sono più evidenti fibre che reagiscono positivamente col metodo di Donaggio.

Nella parte inferiore dell'incrociamento delle piramidi si notano ancora fibre sottili, specialmente alla periferia del cordone. Un leggero aumento del tessuto interstiziale e qualche fibra atrofica nel fascio di Goll.

Nel *bulbo*, nella *protuberanza*, nel *peduncolo cerebrale* la via piramidale si presenta di aspetto normale: solo la quantità di fibre sottili, frammiste alle fibre grosse, risulta un po' maggiore che negli individui normali.

La *capsula interna* nel tratto compreso tra la regione ipotalamica e la regione superiore del talamo ottico, presenta nei preparati alla Weigert e alla Weigert-Vassale un colorito pallido in tutto il segmento talamo-lenticolare. Il tratto retro-lenticolare, il braccio anteriore hanno colorito normale. Egualmente i fascetti di fibre del nucleo lenticolare sia del *putamen* che del *globus pallidus,* si scolorano rapidamente anche quando la differenziazione del resto della sostanza bianca non ha ancora raggiunto il grado esatto. Da che ne deriva che il nucleo lenticolare nei preparati alla Weigert appare molto pallido con scarso contrasto tra *putamen* e *globus pallidus* (fig. 2).

Esaminando al microscopio questi preparati, si nota che i fascetti di sostanza bianca, che corrono attraverso il *putamen,* presentano colorito grigiastro con solo poche fibre, nelle quali la lacca ematossilinica ha resistito alla differenziazione (fig. 3). Invece le fibre che decorrono isolatamente attraverso la sostanza grigia sono bene colorite e in alcuni punti appaiono anche più stipate che non nel cervello normale. Un aspetto analogo si osserva nel *globus pallidus,* specialmente nel suo segmento esterno. I fascetti che costituiscono la lamina midollare esterna hanno ceduto quasi completamente la lacca, mentre invece la rete delle grosse fibre mieliniche proprie del *globus pallidus* è ben colorita e più densa che nei soggetti normali. Questo aspetto è più accentuato nei segmenti orali del nucleo lenticolare ed è a destra più accentuato che a sinistra anche per quello che riguarda la scarsa colorazione del tratto talamo-lenticolare della capsula interna. Nel tratto talamo-lenticolare della capsula interna la grandissima maggioranza delle fibre tornano ad essere di calibro piccolo, con un esilissimo alone di mielina pallidamente colorato. Col pallore accentuato del nucleo lenticolare contrasta la normale colorazione del nucleo caudato, i cui fascetti di fibre mieliniche formano una lacca ben resistente anche a una differenziazione piuttosto spinta. Il talamo ottico, il corpo del Luys si presentano nei preparati alla Weigert di aspetto normale. Nei preparati col metodo di Donaggio all'ematossilina stannica per le degenerazioni primarie, si riscontrano, nella parte più ventrale del segmento interno del *globus pallidus,* fibre discretamente numerose, che danno la nozione positiva. Anche tra i fascetti delle radiazioni strio-luysiane sono piuttosto abbondanti le fibre colorate positivamente, con voluminose varicosità dell'axoplasma e aspetto aggrovigliato del cilindrasse. Le radiazioni strio-talamiche, le fibre dell'ansa lenticolare, i fascetti di fibre del *putamen* non reagiscono al metodo di Donaggio. Anche nella capsula interna non si trovano fibre colorate positivamente. Il trattamento in blocco fatto a questa regione non ha consentito di applicare metodi fini d'indagine istologica. Nei tagli colorati coll'ematossilina-eosina o ematossilina-van Gieson nel *putamen,* non si mettono in evidenza alterazioni appariscenti. Sembra che i nuclei della glia-fascicolare siano aumentati, ma il giudizio è difficile, dato lo spessore dei tagli. Le cellule del *putamen,* tanto le grandi che le piccole, appaiono ben conservate. Invece il segmento esterno del *globus pallidus* appare a piccolo ingrandimento diffusamente bucherellato, mentre il segmento interno ha aspetto normale. Esaminando i preparati a forte ingrandimento si constata che la bucherellatura è sostanzialmente dovuta a una forte dilatazione degli spazi pericellulari (fig. 4). Nella cavità che ne risulta si osserva il corpo cellulare fortemente ridotto di volume, con protoplasma uniformemente granuloso, spesso occupato da abbondanti masse di pigmento giallo-ocraceo. Il nucleo è impicciolito, il nucleolo indistinto. Rare sono le cellule nervose del segmento esterno del *globus pallidus* che abbiano aspetto normale. Invece le cellule dei segmenti medio e interno si presentano ben conservate sia per numero che per costituzione. Anche col metodo, non troppo adatto, adoperato, si riesce a mettere in evidenza in queste cellule la presenza delle zolle di Nissl di aspetto normale.

Corteccia. — Nei preparati alla Weigért non si rilevano modificazioni significative, sia per quanto riguarda lo spessore che la costituzione degli strati corticali. Con il metodo di Nissl sono stati esaminati pezzetti prelevati dalla II e III F. e dal lobulo paracentrale. Anche con questo metodo non si rilevano nella corteccia alterazioni molto appariscenti. Nelle circonvoluzioni frontali le cellule del II e III strato appaiono un po' rarefatte, e negli strati più profondi frequenti sono le cellule piramidali che presentano l'asse spostato: ma in com-

plesso la citoarchitettonica corticale è conservata. Le cellule piramidali giganti del lobulo paracentrale non sono quantitativamente diminuite, ma nella maggior parte di esse si nota una certa riduzione del corpo cellulare e fenomeni di cromatolisi centrale. Nelle cellule piramidali medie e piccole si riscontra frequente la degenerazione sclero-atrofica e vacuolare.

*
* *

La diagnosi di paralisi spinale spastica, nella sua forma *familiare,* era quella che clinicamente si imponeva nel nostro caso. Come nella maggior parte dei casi finora descritti, anche in questo troviamo quegli elementi che ci dimostrano come nella famiglia del nostro paziente vi fosse una grave tara degenerativa. Difatti noi troviamo che dei fratelli, ben sette sono morti nella primissima infanzia, e degli altri due che hanno raggiunta un'età un po' più inoltrata, uno è morto con i *sintomi di un'affezione identica a quella presentata dal nostro infermo,* con la morte del quale si è estinta la famiglia.

Esistevano inoltre i quattro sintomi cardinali sui quali, secondo Erb, si fonda il riconoscimento della paralisi spinale spastica pura: *la rigidità muscolare, la paresi, l'aumento dei riflessi, il segno di Babinski.* Ma oltre questi quattro sintomi, indizi sicuri di una lesione del sistema piramidale, esistevano dei disturbi che ci permettevano supporre la compromissione del sistema extrapiramidale. Si rilevava l'inespressività e l'amimia della faccia, la parola lenta, monotona, a timbro nasale, che facevano apparire il paziente psichicamente più decaduto di quello che in realtà non fosse.

Inoltre la contrattura in flessione, la rigidità muscolare, che prevaleva di gran lunga sui fenomeni paretici e che era quella che impacciava la motilità del paziente sino a rendergli impossibile muovere un passo, come abbiamo già accennato, male si spiegano con la semplice lesione della via piramidale.

Ma oltre questi sintomi non si rilevavano altri disturbi che ci indirizzassero verso un'altra diagnosi. Non disturbi sensitivi, non atrofie muscolari, non compromissione dell'innervazione cranica. Mancavano anche quei disturbi vescicali, che per lo più, in forma episodica, sono stati talvolta segnalati nella paralisi spinale spastica, e che quando sono presenti possono rendere un po' dubbia la diagnosi differenziale con la paralisi spinale sifilitica e con la sclerosi a placche, malattie, com'è noto, che più facilmente possono simulare quest'affezione.

La presenza di disturbi psichici di lieve grado, che avevano il carattere di quelli di una frenastenia originaria e che permettevano al paziente di render sufficientemente conto di sè e della sua malattia, non infirmano la diagnosi di paralisi spinale spastica, ed anzi ne formano un corteggio non infrequente. Ed invero questo disturbo si inquadra bene nella sintomatologia di questa forma morbosa, inquantochè anche esso è indizio della originaria tara del sistema nervoso.

Altro fatto importante che avvalorava sempre più la diagnosi di paralisi spinale spastica era l'epoca della comparsa e particolarmente il decorso. An-

che molti anni dopo che la malattia si era completamente stabilita, il quadro sintomatico di Erb si presentava in tutta la sua purezza, e non erano sopravvenuti, come talvolta succede, altri sintomi a modificarne il quadro clinico. La diagnosi di paralisi spinale spastica, nella sua forma familiare, dati i precedenti anamnestici, poteva quindi esser posta, nel nostro caso, con certezza quasi assoluta. La sola riserva che si doveva fare ci veniva suggerita dalle numerose sorprese che in questo campo ci riserba il tavolo anatomico.

*
* *

Nel nostro caso il reperto anatomico ha confermato pienamente la diagnosi clinica: anzi possiamo dire che alla purezza del quadro clinico corrisponde un reperto istologico egualmente puro.

Infatti il dato saliente emerso dall'esame anatomo-patologico è rappresentato dalla sclerosi del cordone laterale e più propriamente del fascio piramidale crociato. Come si è visto, per tutta l'altezza del midollo questo fascio è in preda ad un processo degenerativo, che raggiunge la massima intensità nel tratto lombare e nella metà inferiore del dorsale, attenuandosi man mano che si risale in alto, fino a cessare quasi del tutto a livello del bulbo. L'analisi istologica di questo processo dimostra che non si tratta della comparsa in blocco di un numero più o meno cospicuo di fibre con sostituzione di tessuto nevroglico, come si ha nelle degenerazioni secondarie: si tratta invece di un processo di lenta atrofia delle singole fibre, la cui guaina mielinica si assottiglia progressivamente fino a scomparire.

Nella porzione più bassa del midollo, il fascio piramidale è rappresentato quasi esclusivamente da queste fibre atrofiche, mentre man mano che si risale in alto, il numero delle fibre normali aumenta progressivamente, e già a livello del midollo dorsale superiore riprende il sopravvento su quello delle fibre atrofiche.

La lesione spinale non è però circoscritta al fascio piramidale, poichè, come abbiamo visto, pur prevalendo in questo, non risparmia il resto del cordone laterale: sia nell'area del fascio di Flechsig, che in quella del fascio di Gowers, si nota l'esistenza di numerose fibre assottigliate e all'altezza del midollo dorsale medio, dove le lesioni raggiungono la maggior gravità, anche i così detti resti del cordone laterale sono ampiamente interessati: a questo livello solo una esile listerella di tessuto, che circonda la testa del corno anteriore e che spicca per il suo colorito più marcato, appare rispettata dal processo di atrofia. Questo strato di fibre sane si viene progressivamente ampliando col risalire ai segmenti superiori e all'altezza del midollo cervicale, le fibre atrofiche sono ridotte esclusivamente all'area del fascio di Flechsig e di Gowers, oltre che a quella del piramidale. Il fascio di Flechsig, nel nostro caso, appare un po' più leso che non quello di Gowers. A carico dei cordoni posteriori non abbiamo trovato, nel nostro caso, alterazioni alle quali possa

attribuirsi un qualche significato: per tutta l'altezza del midollo i fasci di Goll e di Burdak hanno volume e aspetto normali e nel midollo dorsale medio, dove la lesione del cordone laterale è più grave, si nota uno spiccato contrasto tra il cordone posteriore, voluminoso, compatto e ben colorito, e il cordone laterale atrofico, rarefatto e pallido. Solo nella porzione più alta del midollo cervicale abbiamo trovato una leggera rarefazione del fascio di Goll: ma all'esame istologico è risultato che questa apparente rarefazione era dovuta ad un ispessimento dei setti nevroglici interposti tra le fibre, mentre le fibre stesse avevano calibro normale ed erano ben colorite. Del resto questo aspetto si riscontra non di rado anche in midolli normali, e non possiamo quindi assegnare ad esso un preciso significato patologico.

Questo reperto concorda in sostanza con quanto è stato trovato nei casi di paralisi spinale spastica meglio studiati, tra i quali ricorderò quello di Strümpell, Newmark, di Déjerine e Sottas, di Donaggio e di Fragnito. In tutti questi casi si trattava di una degenerazione primaria del cordone laterale, la quale solo nel caso di Donaggio risultò circoscritta al fascio piramidale, mentre in tutti gli altri interessava, in misura maggiore o minore, anche i fasci di Flechsig e di Gowers. In generale la lesione del fascio piramidale prevaleva su quella dei cerebellari: nel caso di Fragnito invece più leso era il fascio di Gowers, un po' meno il cerebellare diretto, meno ancora il piramidale laterale.

Dal bulbo alla regione ipotalamica la via piramidale riassume un aspetto pressochè normale, poichè in mezzo alla gran massa di fibre di calibro normale e ben colorite, non si notano che poche fibre, le quali, per la loro sottigliezza e per la tinta un po' pallida della guaina mielinica, possono esser considerate in preda a un processo di atrofia.

La lesione torna ad accentuarsi nel tratto talamo-lenticolare della capsula interna.

All'esame microscopico dei tagli alla Weigert, il braccio posteriore della capsula interna si presenta di un pallore anormale, anche nelle sezioni in cui la differenziazione sia stata poco spinta. Esaminando microscopicamente i tagli si constata che il pallore della colorazione è dovuto da una parte alla presenza di molte fibre sottili, dall'altra ad una scarsa intensità della lacca ematossilinica: le fibre presentano una colorazione grigiastra, acquosa, talvolta l'anello mielinico è completamente scolorato, grigio-pallido nei preparati alla Weigert-Pal-Vassale, paglierino nei preparati alla Weigert originale.

Un aspetto identico, ma anche più marcato, presentano i fasci di fibre mieliniche che decorrono attraverso il *putamen*, la lamina midollare esterna e il nucleo esterno del *globus pallidus*. Questo aspetto è tale che fa pensare a tutta prima ad un eccesso di differenziazione, tanto più che le formazioni in cui si osserva hanno già normalmente la tendenza a cedere con facilità la lacca. Ma che questo non sia il caso mi sembra di poterlo escludere con sicurezza, non solo perchè anche in preparati poco differenziati il risultato non cambia, ma anche perchè nei preparati differenziati al giusto grado esiste un marcatissimo contrasto tra i fascicoli decolorati e l'aspetto delle restanti strut-

ture mieliniche: mentre i fascicoli del *putamen*, della lamina midollare esterna, e del nucleo esterno del *globus pallidus* hanno ceduto completamente la lacca, le fibre isolate del *putamen*, del *globus pallidus* e i fascicoli dei membri medio e interno di quest'ultimo sono intensamente colorati: anzi la rete delle fibre mieliniche del *globus pallidus* appare più densa che abitualmente.

Che non si tratti di un eccesso di differenziazione si rileva anche dalla ispezione della corteccia compresa negli stessi tagli, nella quale le fibre mieliniche, sia radiali che tangenziali, sia profonde che superficiali, appaiono perfettamente colorate.

Del resto il reperto sul quale sto richiamando l'attenzione, se non è stato descritto, per quanto a me risulta, nella paralisi spinale spastica, non è nuovo, in quanto esso corrisponde esattamente a quello descritto da C. e O. Vogt nei casi di Gerhard F., di Gallus e di Oskar M. di Thomalla, e che da loro è stato qualificato come *status dysmyelinicus*: nel secondo caso illustrato dai Vogt esisteva anche quella facile scolorabilità della capsula interna che abbiamo riscontrato nel nostro caso. (Vedi tav. 49, fig. 4 e 5 del lavoro dei Vogt).

Ma all'infuori di questo raffronto bibliografico, abbiamo altri due particolari che confermano lo stato patologico del lenticolare. Con il metodo di Donaggio per le degenerazioni primarie abbiamo trovato, in un'area ben circoscritta corrispondente alla parte ventro-mediale del *globus pallidus* e alle radiazioni Strio-luysiane, numerose fibre che danno reazione positiva; inoltre nel segmento esterno del *globus pallidus* abbiamo riscontrato un aspetto bucherellato, dovuto a dilatazione degli spazii pericellulari con fatti di atrofia pigmentaria delle cellule gangliari, le quali appaiono normali nelle sezioni media e interna del *globus pallidus*.

Probabilmente, se avessimo potuto applicare metodi d'indagine più fini di quelli consentiti dal trattamento fatto subìre dal pezzo, avremmo rilevato particolari più numerosi e significativi: ma ci sembra che quelli constatati siano già di per sè stessi indizi sufficienti di uno stato patologico di quelle formazioni. Si noti inoltre che le lesioni del lenticolare e della capsula interna sono più marcate al lato destro, corrispondentemente al prevalere dei disturbi motori nella metà sinistra del corpo.

*
* *

Il riscontrare queste lesioni nei nuclei della base contribuisce a chiarire alcuni punti, tuttora in discussione, come quello del particolare carattere dell'ipertonia muscolare e di altri disturbi che si sono osservati nel corso della paralisi spinale spastica.

In fondo la partecipazione al processo del sistema extrapiramidale, la quale ci può render conto di alcune particolarità cliniche della malattia, mentre completa il quadro anatomo-patologico della paralisi spinale spastica, in-

nulla contrasta con la concezione di questa malattia quale affezione degenerativa prevalentemente del sistema motore, nella genesi della quale dobbiamo senza dubbio attribuire importanza capitale a fattori endogeni in rapporto a una disposizione congenita. Non appare quindi strano se il fattore eredo-degenerativo, che porta alla degenerazione del sistema piramidale, faccia risentire la sua azione anche sull'altra sezione del sistema motore, cioè sul sistema extrapiramidale.

Verosimilmente, la scarsa attenzione che fino a non molti anni or sono si portava sullo stato dei nuclei della base ha fatto sfuggire queste lesioni: ma solo ulteriori ricerche potranno meglio farci conoscere l'importanza che esse hanno nel quadro anatomo-clinico della paralisi spinale spastica.

LETTERATURA.

1. Déjerine et Sottas *Note sur un cas de paralysie spasmodique acquise par sclérose primitive de cordons latéraux.* Bull. de Soc. de Biologie, 1895.
2. Donaggio. *Idiozia e rigidità spastica congenita.* Rivista sperimentale di Freniatria, vol. XXVII, fasc. 3-4, 1901.
3. Fragnito. *Reperto anatomo-patologico in un caso di paralisi spastica eredo-famigliare.* Annali di Nevrologia, 1911, fasc. VI.
4. Guillain, Alajouanine e Peron. *Sur un type spécial de paraplégie spasmodique familiale.* Rev. Neurol., n. 3, 1927. (Séance 3 fév.).
5. Marinesco, Dravanesco e Stovacesco. *Sur une variété spéciale de paraplégie spasmodique familiale caracterisée par des crises paroxistiques d'hypertonie,* etc. Encéphale, 1925.
6. Newmark. *Ueber die familiäre spastische Paraplegie.* Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk., Bd. 27, 1904.
7. Raymond. *Étude de pathologie nerveuse.* Delarue, éd., Paris, 1910.
8. Rothmann. *Seitestrangerkrankung u. spastische Spinalparalyse.* Deutsche med. Woch., n. 24-25, 1903.
9. Souques. *Contribution à l'étude de la forme familiale de la paraplégie spasmodique spinale.* Rev. Neurolog., 1895, n. 1.
10. Strümpell. *Die primäre Seitenstrangsklerose (spastische spinal Paralyse).* Deutsch. Zeits. f. Nervenheilk, Bd. 5, 1894; Bd. 27, 1904; Arch. f. Psych. u. Nerv., Bd. 12, 1882; Bd. 17, 1886; Bd. 27, 1904.
11. C. u. O. Vogt. *Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems.* Journ. f. Psych. u. Neurolog., Bd. 25, 1904, Erg. 3.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE RIPRODOTTE NELLA TAVOLA.

Fig. 1. — Midollo. V segmento dorsale. Riduzione di volume del cordone anterolaterale. Rarefazione delle fibre nell'area dei fasci piramidali e di quelli di Flechsig e di Gowers.

Fig. 2. — Sezione attraverso i nuclei della base dell'emisfero destro. Pallore del braccio posteriore della capsula interna e del lenticolare. (I minuti particolari e le differenze di tinte esistenti nell'originale sono divenuti meno evidenti nella riproduzione di questa come della fig. 3).

Fig. 3. — Sezione ad un livello più basso della precedente. *C. i.* = capsula interna. *L. i.* = lamina midollare interna. *L. e.* = lamina midollare esterna. *Put.* = putamen. Decolorazione dei fasci della capsula interna, del nucleo esterno del *globus pallidus* e del *putamen*.

Fig. 4. — Nucleo esterno del *globus pallidus* destro. Dilatazione degli spazii pericellulari e aspetto atrofico delle cellule nervose.

NOTIZIA BIBLIOGRAFICA.

G. Calligaris. — *Il sistema motorio extrapiramidale.* Istituto Editoriale Scientifico, Milano, 1927.

Il volume di 1250 pagine, corredato di 25 figure, è diviso in 7 parti e comprende complessivamente 130 capitoli, ad ognuno dei quali tien dietro una ricchissima bibliografia, valido sussidio per il medico studioso, neurologo e non neurologo, che potrà attingervi tutte le nuove cognizioni sulla fisiopatologia dei gangli sotto-corticali e sul dipendente sistema d'innervazione, nonchè sulle diverse forme morbose extrapiramidali; cognizioni qua e là sparse in un grande numero di pubblicazioni italiane, ma specialmente straniere, armonicamente fuse in quest'opera, dedicata dall'autore al suo maestro, il prof. Mingazzini.

Nella *I Parte*, che consta di 5 capitoli, dopo una trattazione generale, breve ma chiara, sul « sistema motorio extrapiramidale » e sui concetti di Strümpell intorno alla sua « sindrome amiostatica », l'A. ci presenta tutti gli elementi che oggi ci son noti per quanto riguarda l'anatomia e la fisiologia del detto sistema di moto involontario. Delle nitide figure e degli schemi ben presentati aiutano lo studioso ad orientarsi in questo labirinto di centri e di vie, che ancor oggi ci sono imperfettamente note. La citologia del corpo striato e l'odologia complessa del corrispondente sistema afferente ed efferente (vie associative inter- ed intrastriate, talamo-striate, strio-talamiche, ipotalamo-striate, cortico-striate, intracommessurali, vie lunghe di proiezioni pallidofugali) vengono minutamente studiate dal Calligaris, insieme con gli altri nuclei minori della grande costellazione extrapiramidale (nucleo rosso, nucleo di Darkschewitsch, interstiziale di Cajal, laterale profondo di Castaldi, nuclei del vestibolo, dell'area di Forel, del *tuber cinereum* e dell'ipotalamo, Corpo del Luys, *Substantia nigra*) e con i diversi fasci afferenti ed efferenti che vi hanno attinenza (fascicolo rubrospinale, longitudinale posteriore, tetto-spinale, vestibolo-midollare, reticolo-midollare, fibre cerebellari discendenti, fascio olivo-midollare, ecc.).

Dopo averci dato le nozioni anatomiche, sufficienti per illuminare il lettore sulle strutture anatomiche dell'*Extrapyramidium*, l'A. passa a trattare della fisiologia del detto sistema, svolgendo gli argomenti fondamentali inerenti al tono muscolare, all'organizzazione funzionale del nucleo rosso ed alle vie motrici, considerate dall'A. in tutte le loro diverse componenti (cerebellare, striata, bigeminale o tettale, lenticolare, olivare, corticale, ecc.). Egli parla poi delle vie sensitive speciali, che debbono certamente essere in relazione con quelle motrici deputate alla regolazione statica. In seguito viene svolto e diffusamente, in un altro capitolo, la dottrina delle connessioni cortico-striate e che si può ben dire iniziato dal Meynert e dal Mingazzini. Orbene, dopo il minuto esame critico che ne fa il Calligaris e dopo gli ultimi risultati ottenuti dai ricercatori, pare ormai accertata l'esistenza, nell'uomo, di connessioni cortico-lenticolari, strenuamente difese per molti anni dal solo Mingazzini. Un argomento affine, quello dei rapporti piramido-extrapiramidali, viene poi sfiorato dall'autore, che si dilunga invece sulle localizzazioni (somato-topiche) del corpo striato, additate per la prima volta dal Mingazzini stesso, poi confermate dai coniugi Vogt e oggi riconosciute da tutti i maggiori neurologi (Cornil e Lhermitte, Foix, Mills, Iakob, Bostroem, Foerster, Bing, Lotmar).

Nella *II parte*, ricca di ben 42 capitoli, viene passata in rivista tutta la patologia extrapiramidale, di antica e di nuova data. Corea e atetosi, sindrome di Cecilia Vogt, pseudo-paralisi bulbare e striata, mioclonie e distonia muscolare deformante, morbo di Parkinson, pseudosclerosi cerebrale e malattia di Wilson, disturbi di moto pre- e post-emiplegici, emitonie ed emi-ipertonie, spasmi torcicollo spasmodico, *claudicatio intermittens striata*, tetano, tetania e morbo di Thomsen, sindromi ipotoniche e sindromi asteniche, trovano qui la loro succinta ma chiara descrizione, che viene fatta alla luce delle più recenti indagini circa la fisiopatologia di ciascuna forma morbosa.

Vengono studiate anche le discinesie e le distonie costituzionali e quelle professionali, la patologia striata senile, l'epilessia striata, il sonno e la malattia del sonno, la letargia e la



Fig. 2

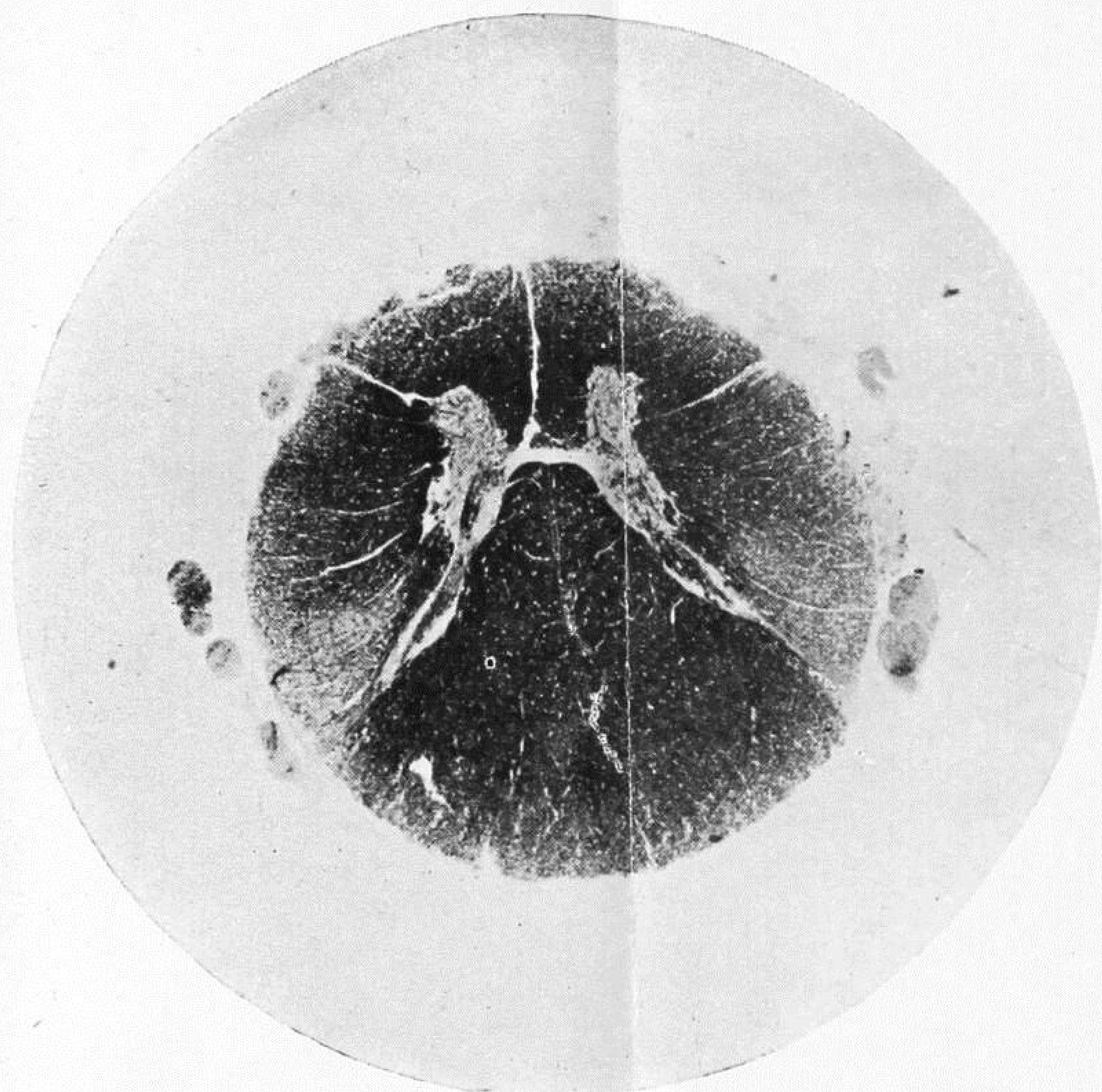


Fig. 1

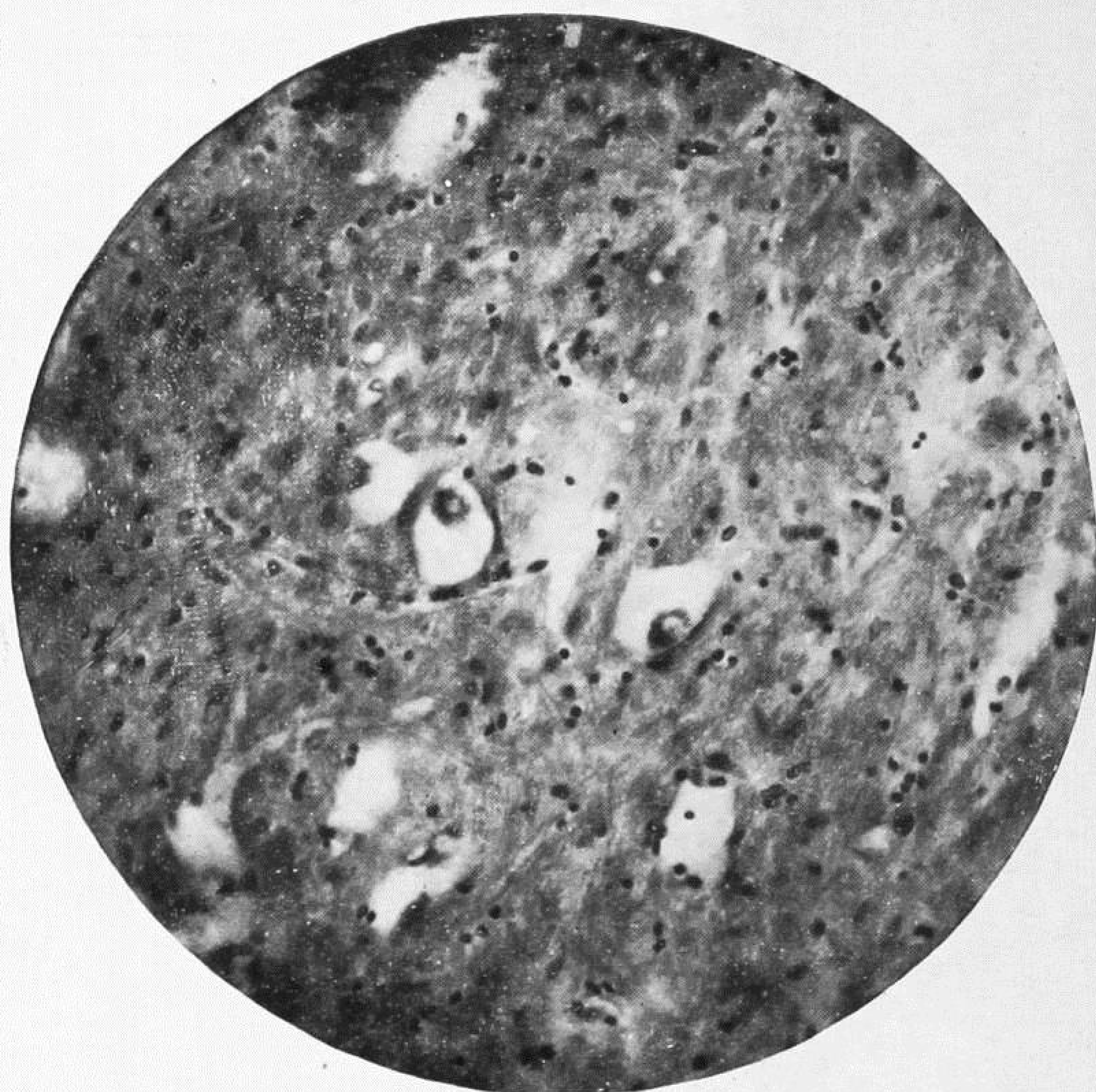


Fig. 4

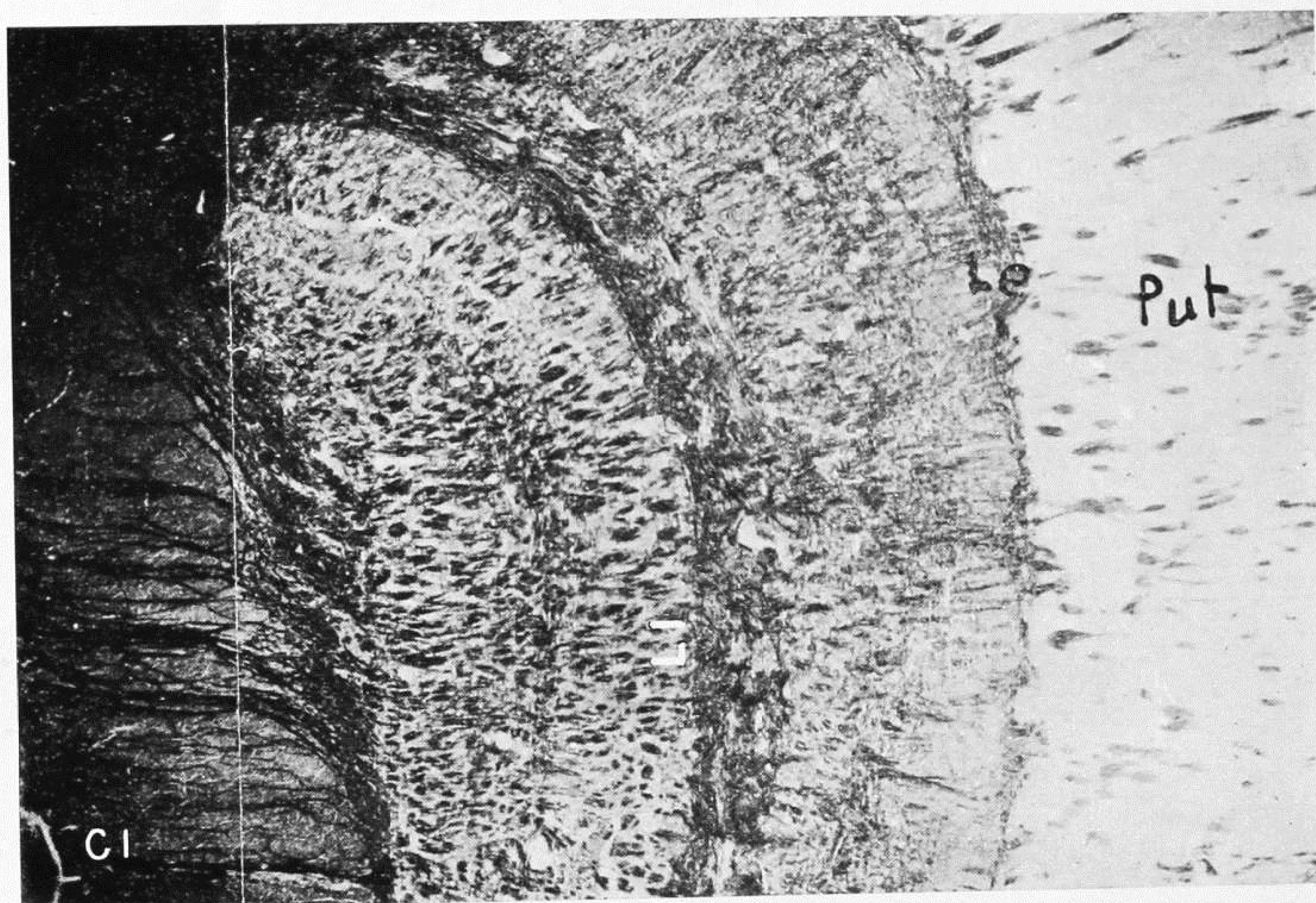


Fig. 3

narcolessia, la morte apparente, la morte per inibizione, tutte forme patologiche che impegnano il sistema motorio involontario.

Un capitolo a parte viene dedicato alla *emiparesi lenticolare* del Mingazzini, che ne risulta rischiarata e documentata in seguito alle febbrili indagini sul sistema extrapiramidale in genere, e sulle funzioni innervanti e steniche nel *lentiformis* in ispecie, compiute nel giro di questi ultimi dieci anni — dopo che la comparsa della encefalite letargica ha dato a questi studi un così notevole impulso.

Alla malattia di Economo l'A. consacra infatti la *III Parte* del suo ponderoso volume. Dopo alcune considerazioni generali sulla malattia, l'A., al quale siamo già debitori di una monografia su la *Neurastenia post-encefalitica* (Istituto Editoriale Scientifico, Milano, 1926), considera il parkinsonismo nevrassitico, mettendolo in paragone con la malattia di Parkinson, difendendone il dualismo e ricordandoci infine le lesioni anatomiche fino ad oggi riscontrate in siffatte sindromi parkinsonoidi, che hanno un decorso così pauroso e che purtroppo ci trovano ancor oggi così disarmati e così impotenti. Cento brevi storie, raccolte dall'autore e corredate da molte figure, ci fanno passare sott'occhio tutto il *film* delle diverse scene patologiche proprie della *Encephalitis epidemica*.

La *Parte IV* è destinata a raccogliere un completo elenco ed una descrizione succinta, ma pur sempre sufficiente, dei diversi sintomi e dei vari disturbi che si presentano, di volta in volta, nelle complesse manifestazioni della patologia extrapiramidale in genere e di quella striata in ispecie. La fisionomia e la mimica, le attitudini corporee e l'ipertonia extrapiramidale, la mancanza d'iniziativa, la bradicinesia, l'adiadococinesia e la cinesia paradossale, la catatonia e la catalessia, il tremore e la perdita dei movimenti automatici e associati, la paresi extrapiramidale, i riflessi ed il solletico, le sincinesie, le sintonie, il riso e il pianto spastico, i disturbi oculari, quelli del ritmo cardiaco e respiratorio, dello stomaco e dell'intestino, vescicali e sessuali, quelli termici, vasomotori, secretori e trofici, formano l'oggetto di altrettanti capitoli, ciascuno dei quali mette in punto giusto l'argomento che vien preso a trattare.

Non è tralasciato nemmeno lo studio della eccitazione muscolare meccanica, della funzione statica e di orientamento, delle pulsioni, dei disturbi del linguaggio e della scrittura. Degni di speciale menzione in questa lunga rubrica della Parte IV, composta di 39 capitoli, è il cap. riguardante la *Parestesia pseudomelica post-encefalitica*, studiata dall'autore, che ne raccoglie diversi esempi, nonchè l'ultimo capitolo, ricco di vedute originali, su *La psiche extrapiramidale e la psiche vegetativa.*

Nella *Parte V* vengono studiate le infezioni e le intossicazioni, nonchè i traumi, come momenti etiopatogenetici in patologia extrapiramidale. Una importanza speciale presenta il capitolo sulle *Sindromi striate sifilitiche.*

Le lesioni del sistema extrapiramidale nelle cerebro- e nelle mielopatie, la diagnosi differenziale fra le sindromi intra- ed extrapiramidali, sono tutti argomenti che qui vengono svolti dall'autore e presentati in quadri chiari, tratteggiati con mano sicura. Un capitolo originale, importante, che scruta i rapporti ancora oscuri fra l'*Extrapyramidium* ed il sistema neuro-vegetativo, è il X di questa parte, nella quale non vengono dimenticati i rapporti intercorrenti fra il sistema che l'autore chiama extrapiramido-vegetativo da un lato, la filo- e l'ontogenesi, l'esperimento farmaco-dinamico, l'anafilassi e l'endocrinologia dall'altro. Anche la dibattuta questione riguardante i sospettati rapporti fra fegato e nucleo lenticolare (vedi malattia di Wilson) viene dal Calligaris trattata diffusamente, sul fondamento delle più recenti ricerche dovute a neurologi italiani e stranieri.

Nella *Parte VI* l'A. muta indirizzo, e pare che esca dai confini della trattazione, mentre in realtà rimane pur sempre dentro l'àmbito del teatro extrapiramidale, anzi extrapiramido-vegetativo, che egli mette in relazione con le manifestazioni funzionali delle psico-nevrosi, con le distonie organiche e psichiche, con il subcosciente e la psicologia, con la Metapsichica e con la Psichiatria, con la Meteoro- e con l'Astrologia.

In questa parte, che s'inaugura con un capitolo compendioso intorno all'emozione, vengono poste sul tappeto altre questioni nuove e di capitale importanza, come son quelle che hanno attinenza con la *Psiche extrapiramidale*, con *i centri della vita e le vie psichiche.*

La *Parte VII* (ed ultima) contempla argomenti affini, ma tutti interessanti, su *Le crisi extrapiramidali e le crisi neuro-vegetative*, i fenomeni di automatismo e d'inibizione, di eccitazione e di liberazione. Anche le ritmie, gli agonismi e gli antagonismi, le disfunzioni periodiche, i circoli viziosi e le quistioni delle cosidette « catene vitali » trovano in questa parte il loro posto. È però nel primo capitolo di questa parte, in quello cioè che tratta della *Fisiopatologia* del sistema motorio extrapiramidale, e nell'ultimo sulla *Multilocularità di lesioni e corrispondenza dei sintomi*, che il Calligaris raccoglie le vele e riassume tutta la sua vasta opera per mostrare come si sia ancor poveri di conoscenze sicure sull'anatomia fisiologica di questo sistema, come ancora i tempi non sian maturi per una precisa delimitazione fra sindromi pallidali e sindromi striate, e per una precisa classificazione che comprenda le diverse malattie dello *Striopallidum*, poste in rapporto con uniche sedi e con specifiche lesioni.

Questa succinta analisi dell'opera del Calligaris è appena una pallida ombra del prezioso contributo da lui dato alla neuropatologia. Ma sopratutto egli insiste nel ricordare come fino a trent'anni or sono si negasse dai più reputati neurologi qualsiasi funzione al lenticolare; solo qualche voce isolata, come quella di Meynert e Mingazzini, si levava, ma non ascoltata, per insistere sulle funzioni motrice e sensitiva. Oggi il lenticolare ci apparisce signore e donno delle vie extrapiramidali in mezzo agli altri gangli limitrofi, sicchè di esso si potrebbe ripetere con Orazio: *micat sicut inter ignes Luna minores.*

Ma il Calligaris a ragione scuote l'andazzo di considerare il corpo striato quasi l'unico rappresentante del sistema extrapiramidale, e più volte richiama l'attenzione sul bisogno che esso ha della collaborazione di altri importanti sistemi, quali il nucleo rosso, il cerebellum, la nigra, il corpus Lyusii e così via. Collegato con essi, interviene anzi in tutte le più delicate funzioni del soma e della psiche, mediante molteplici connessioni anatomiche dirette e indirette, che lo mettono in rapporto perfino con gli organi della vita vegetativa. Al lume di una profonda critica, sorretta da una dialettica oggi, come sempre, rara (si potrebbe ripetere con Dante: « io non credeva che loico fossi »), e da una conoscenza profonda e minutissima dell'odologia e dell'anatomia microscopica, il nostro Autore mette perciò il lettore al corrente di tutte le questioni antiche e moderne, che si agitano circa le strutture dei gangli facenti parte della grande famiglia del sistema extrapiramidale.

Ma sopratutto uno dei grandi meriti del libro del Calligaris è di avere insistito, sulla scorta dei reperti e dell'esame delle varie sindromi dell'Extrapyramidium, sulla imprescindibile necessità che del concorso sincrono dei fasci del primo — concetto sostenuto da anni dalla Scuola Romana — hanno in ogni movimento (volontario o automatico) le vie piramidali. A queste spetta l'ufficio di presiedere al movimento rapido delle attitudini corporee, a quello di provvedere alla fissità delle diverse attitudini e posizioni.

Nessun libro scritto su questo spinoso argomento anche dai più reputati scrittori — alludo alle poderose memorie del Lewy, del Bestroem, dello Jacob — può rivaleggiare perciò con il volume del Calligaris, al quale non mancherà, insieme a lodi davvero meritate, la gratitudine degli studiosi. Lo sostengono l'intelletto e il lungo studio, poichè soltanto così si può comprendere come l'Autore abbia, con gravissime spese, pubblicato una monografia che già va raccogliendo e da noi e fuori il plauso universale.

V. Ascoli.

Fine del volume XXXIV (*Sezione Medica*)

Roma, 1927 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

